sub redacţia

Ostin C. MUNGIU

TRATAT DE ALGEZIOLOGIE

Editura POLIROM

Scanned with OKEN Scanner

Publicarea acestui volum a fost posibilă ca urmare a derulării unui proiect finanţat de către Banca Mondială, prin Consiliul Naţional al Finanţării Învăţământului Superior.

Mulţumim IASP - Press.

OSTIN C. MUNGIU (n. 1941) este profesor universitar, şef al Catedrei de Farmacologie şi Toxicologie şi al Laboratorului Central de Testare a Medicamentului din cadrul UMF Iaşi ; preşedinte în exerciţiu al Asociaţiei Române pentru Studiul Durerii, membru şi membru fondator al unor asociaţii şi societăţi medicale din ţară şi din străinătate, promotor al învăţământului universitar de algeziologie din România. De acelaşi autor : *Farmacologie biochimică*, Ed. IMF, Iaşi, 1974 ; *Farmacologie medicală*, Ed. IMF, Iaşi, 1977 ; *Farmacologie – lucrări practice* (în colab.), Ed. IMF, Iaşi, 1980 ; *Curs de farmacologie* (în colab.), partea I, Ed. IMF, Iaşi, 1980 ; *Farmacologie clinică – sinteze*, Ed. IMF, Iaşi, 1981 ; *Aspecte actuale de clinică şi terapeutică farmacologică* (în colab.), EDP, Bucureşti, 1982 ; *Farmacologie clinică – elemente farmacologice şi terapeutice*, Ed. IMF, Iaşi, 1985 ; *Terapia oculară medicamentoasă* (în colab.), Ed. IMF, Iaşi, 1988 ; *Elemente de farmacologie fundamentală* (sub red.), vol. I, Ed. UMF, Iaşi, 1995 ; *Elemente de farmacografie şi testare a medicamentului* (sub red.), vol. IV, Ed. UMF, Iaşi, 1996 ; *Ziua Medicamentului – Volum de rezumate* (sub red.), Ed. UMF, Iaşi, 1996 ; *Actualităţi în Algeziologie şi Farmacologie* (sub red.), Ed. UMF, Iaşi, 1997 ; *Progrese în Algeziologie şi Farmacologie* (sub red.), Ed. UMF, Iaşi, 1998 ; *Aspecte actuale de Farmacologie şi Algeziologie* (sub red.), Ed. UMF, Iaşi, 1999 ; *Algeziologie generală. O abordare farmacologică*, Polirom, Iaşi, 1999 ; *Algeziologie specială*, Polirom, Iaşi, 2000 ; *Evaluarea durerii : algeziologie experimentală* (în colab.), Polirom, Iaşi, 2001.

© 2002 by Editura POLIROM

Editura POLIROM
Iaşi, B-dul Copou nr. 4 ; P.O. BOX 266, 6600
Bucureşti, B-dul I.C. Brătianu nr. 6, et. 7, ap. 33 ; O.P. 37 ; P.O. BOX 1-728, 70700

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale :
Tratat de algeziologie / sub redacţia : Ostin C. Mungiu – Iaşi : Polirom, 2002
1064 p. ; 24 cm – (BIOS)
Bibliogr.
Index
ISBN : 973-683-976-1
I. Mungiu, Ostin Costel (coord.)
615

Printed in ROMANIA

Sub redacţia

Ostin C. Mungiu

TRATAT DE ALGEZIOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

„Dar mai întâi pentru ce există durere? Ar fi absurd să se răspundă că oamenii suferă pentru a înţelege lumea, că suferinţa îşi are o justificare a apariţiei şi existenţei ei în puterea de dezvăluire a lumii.
Faptul durerii în lume ţine de caracterul de iraţionalitate şi demonie a vieţii, care îi dau acesteia caracterul unui vârtej ce se mistuie în propria încordare. Suferinţa este o negaţie a vieţii, negaţie închisă în structura ei imanentă."

Emil Cioran

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Lista alfabetică a autorilor 31

Cuvânt înainte 35

Lista abrevierilor 37

CAPITOLUL 1
ALGEZIOLOGIA: DEFINIŢII, CLASIFICĂRI, TERMENI
(prof. dr. Ostin C. Mungiu) 41
1.1. CLASIFICARE 41
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 44

CAPITOLUL 2
NEUROANATOMIA DURERII
(prof. dr. Dan Ştefan Antohe, şef lucrări Horaţiu Varlam) 45
2.1. INTRODUCERE 45
2.2. RECEPTORII SENSIBILITĂŢII PROTOPATICE 45
2.2.1. Nociceptorii cutanaţi 46
2.2.2. Nociceptorii profunzi 47
2.2.3. Nociceptorii viscerali 47
2.2.4. Senzitizarea periferică şi hiperalgezia primară 48
2.2.5. Senzitizarea centrală şi hiperalgezia secundară 48
2.3. NEURONUL AFERENT PERIFERIC 49
2.3.1. Neuronul primar 49
2.3.2. Caracterele funcţionale ale fibrelor A-delta şi C 50
2.4. RELEUL MEDULAR 50
2.4.1. Organizarea funcţională a cornului dorsal 50
2.4.2. Sistemul analgezic medular 52
2.4.3. Topografia releului medular 55
2.5. CĂILE DE TRANSMITERE A DURERII 55
2.5.1. Sistemul anterolateral 55
2.5.1.1. Generalităţi 55
2.5.1.2. Tractul neospinotalamic 57
2.5.1.3. Tractul paleospinotalamic 57
2.5.1.4. Alte fibre ale sistemului anterolateral 57
2.5.2. Sistemul trigeminotalamic 57
2.5.3. Fasciculul spinocervicotalamic 58
2.5.4. Căile extratalamice 58
2.5.5. Căile durerii viscerale 58
2.6. RELEUL TALAMIC 60
2.6.1. Nucleul ventral posterolateral 60
2.6.2. Nucleul ventral posteromedial 60
2.6.3. Nucleii intralaminari 60
2.6.4. Nucleii posteriori 61
2.7. CORTEXUL CEREBRAL AL DURERII 61

Scanned with OKEN Scanner

2.7.1. Localizări corticale 61
2.7.2. Sisteme de control al durerii 62
BIBLIOGRAFIE 62

CAPITOLUL 3
REPERE FIZIOLOGICE
(prof. dr. Ostin C. Mungiu) 64
3.1. INTRODUCERE 64
3.2. ETAPA PERIFERICĂ 65
3.2.1. Stimuli noxici 66
3.2.2. Rolul mastocitului în procesul algezic 71
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 74
3.3. ETAPA TRANSMISIEI PRIN STRUCTURI SPECIALIZATE 75
3.3.1. Modularea transmiterii senzației dureroase la nivelul cornului posterior medular 75
3.3.2. Teoria „controlului de poartă" 76
3.3.3. Rolul neurotransmițătorilor și neuromodulatorilor în transmiterea durerii la nivelul cornului posterior al măduvei 77
3.3.3.a. Mediația prin peptide 79
3.3.3.b. Mediația prin aminoacizi excitatori 80
3.3.3.c. Mediatori neproteici (în colaborare cu dr. biol. Dunărea G. Ionescu) 82
3.3.3.d. Substanțe cu rol modulator al durerii la nivel spinal 84
3.3.3.e. Neuromodulatorii potențiali 85
3.3.4. Hiperalgezia și fenomenul de întețire (*wind-up*) (în colaborare cu dr. Irina M. Jaba) 85
BIBLIOGRAFIE 95
3.4. ETAPA DE INTEGRARE ȘI ORGANIZARE A DURERII 96
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 99
3.4.1. Integrarea centrală a durerii (în colaborare cu dr. Victor Cojocaru) 100
3.4.1.1. Introducere 100
3.4.1.2. Importanța răspunsului emoțional 101
3.4.1.3. Emoție și durere 101
3.4.1.4. Dimensiunea afectivă a durerii 102
3.4.1.5. Aferentația complexă necesară integrării superioare a senzațiilor 103
3.4.1.6. Analizatorii 104
3.4.1.6.1. Analizatorul gustativ 104
3.4.1.6.2. Analizatorul olfactiv 105
3.4.1.6.3. Analizatorul somatosenzorial 106
3.4.1.6.4. Analizatorul somatosenzorial al teritoriului facial 106
3.4.1.6.4.1. Tactul discriminativ 107
3.4.1.6.4.2. Durerea și temperatura 107
3.4.1.6.4.3. Propriocepția 107
3.4.1.6.4.4. Releul talamic 107
3.4.1.6.5. Analizatorul vizual 108
3.4.1.6.5.1. Câmpurile vizuale 108
3.4.1.6.6. Analizatorul auditiv 109
3.4.1.6.7. Analizatorul vestibular 110
3.4.1.7. Influențe neperceptuale ale mediului 111
3.4.1.8. Fiziologia asimetrică a Percepțiilor Corticale 112

Scanned with OKEN Scanner

3.4.1.8.1. Emisfera stângă ... 112
3.4.1.8.2. Emisfera dreaptă ... 113
3.4.1.9. Colaborarea şi conflictele între emisfere ... 113
3.4.1.10. Evoluţia conceptuală privind integrarea centrală a durerii ... 114
3.4.1.11. Fenomenologia durerilor de membru-fantomă ... 115
3.4.1.12. Teoria neuromatrixului ... 116
3.4.1.13. Teoria retopografierii ... 118
3.4.1.14. Tratamentul durerilor de membru-fantomă ... 120
3.4.1.15. Remarce finale ... 121
BIBLIOGRAFIE ... 121
3.5 ROLUL SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC ÎN PROCESELE NOCICEPTIVE ... 128
3.5.1. Receptorii adrenergici alfa-2 (în colaborare cu dr. Irina M. Jaba) ... 128
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ ... 132
3.5.2. Durerea neuropată; implicaţiile neuroplasticităţii neuronale ... 133
3.5.3. Modificări ale activităţii neuronale simpatice la nivel central ... 135
3.5.4. Durerea centrală ... 135
3.5.5. Neurochimia plasticităţii neuronale ... 135
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ ... 137
3.6. DUREREA VISCERALĂ – ELEMENTE FUNDAMENTALE (în colaborare cu dr. Liliana Tarţău) ... 138
3.6.1. Introducere ... 138
3.6.2. Caracteristicile durerii viscerale ... 138
3.6.3. Repere anatomofuncţionale ... 139
3.6.4. Receptorii durerii viscerale ... 140
3.6.5. Proiecţia durerii viscerale ... 142
3.6.6. Repere fiziopatologice în durerea viscerală ... 144
3.6.7. Rolul purinelor în medierea durerii viscerale ... 144
3.6.8. Particularităţi ale unor tipuri de durere viscerală ... 146
3.6.8.1. Durerea digestivă ... 146
3.6.8.1.1. Generare, transmitere, integrare ... 146
3.6.8.1.2. Mecanismele fiziopatologice ale durerii viscerale ... 147
3.6.8.1.3. Reflexe gastrointestinale alterate ... 148
3.6.8.1.4. Hipersensibilitatea viscerală şi hiperalgezia ... 148
3.6.8.1.5. Disfuncţia creier-intestin mediată imun ... 149
3.6.8.1.6. Modularea centrală anormală a nocicepţiei viscerale ... 150
3.6.9. Durerea cardiacă ... 150
3.6.9.1. Mecanismele periferice ale durerii cardiace ... 151
3.6.9.2. Mecanismele fiziopatologice ale ischemiei miocardice ... 152
3.6.9.3. Durerea precordială în absenţa afecţiunilor coronariene ... 153
3.6.9.4. Durerea cardiacă percepută anormal ... 154
3.6.10. Durerea urogenitală ... 154
3.6.10.1. Durerea acută cu caracter ciclic ... 156
3.6.10.2. Dismenoreea secundară ... 156
3.6.10.3. Durerea pelvină cronică ... 158
3.6.10.4. Durerea pelvină nonginecologică ... 159
3.6.10.5. Congestia pelvină ... 159
BIBLIOGRAFIE ... 160

CAPITOLUL 4

DUREREA ÎN INFLAMAŢIE – O ABORDARE FARMACOLOGICĂ

(prof. dr. Mircea D.G. Pavelescu) 162

4.1. INTRODUCERE 162
4.2. PROCESUL INFLAMATOR 162
4.3. HIPERALGEZIA – FENOMEN FUNDAMENTAL ÎN DUREREA DIN INFLAMAŢIE 163
4.4. ELEMENTE DE NEUROBIOLOGIE A DURERII DIN INFLAMAŢIE 164
4.5. ROLUL MEDIATORILOR PROINFLAMATORI ÎN MODIFICAREA SENZAŢIEI DE DURERE 165
4.6. ACŢIUNEA DIRECTĂ A MEDIATORILOR PROINFLAMATORI ASUPRA NOCICEPTORILOR AFERENŢI PRIMARI 167
4.6.1. Mediatori proinflamatori care activează direct nociceptorii aferenţi primari 168
4.6.1.1. Bradikinina 168
4.6.1.2. Serotonina (5-HT) 168
4.6.1.3. Aminoacizi excitatori 168
4.6.1.4. Ionii de hidrogen 169
4.6.2. Mediatorii proinflamatori care sensibilizează direct nociceptorii aferenţi primari 169
4.6.2.1. Prostaglandinele 169
4.6.2.2. Acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic 171
4.6.2.3. Serotonina (5-HT) 171
4.6.2.4. Noradrenalina 172
4.6.2.5. Adenozina 172
4.6.2.6. ATP (adenozin 5'-trifosfatul) 172
4.6.2.7. Oxidul nitric (NO) 172
4.6.2.8. Factorul de creştere nervoasă (NGF) 173
4.7. EFECTELE INDIRECTE ALE MEDIATORILOR PROINFLAMATORI ASUPRA NOCICEPTORILOR PRIN INTERMEDIUL ALTOR TIPURI DE CELULE 173
4.7.1. Hiperalgezia dependentă de neuronul simpatic 173
4.7.1.1. Bradikinina 173
4.7.1.2. Noradrenalina 174
4.7.1.3. Factorul de creştere nervoasă (NGF) 175
4.7.2. Hiperlagezia dependentă de leucocit 176
4.7.2.1. Neutrofilele 176
4.7.2.1.1. Leucotriena B4 176
4.7.2.1.2. Substanţa P 177
4.7.2.2. Mastocitele 177
4.7.2.2.1. Factorul de creştere nervoasă (NGF) 178
4.7.2.2.2. Adenozina 178
4.7.2.3. Macrofagele 178
4.8. ALTE TIPURI POSIBILE DE HIPERALGEZIE 178
4.9. INTERACŢIUNI ÎNTRE MEDIATORII PROINFLAMATORI 178
4.10. MECANISME INTRACELULARE ALE SENSIBILIZĂRII NOCICEPTORILOR IMPLICÂND MESAGERII SECUNZI 179
4.10.1. Adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc) 179
4.10.2. Oxidul nitric (NO) 180
4.10.3. Proteinkinaza C (PKC) 181
4.11. ŢINTE MOLECULARE DE MODULARE A SENSIBILIZĂRII PRIN MESAGERI SECUNZI 181

Scanned with OKEN Scanner

4.11.1. Canalul de sodiu rezistent la tetrodotoxină 182
4.11.2. Canalele de potasiu 182
4.11.2.1. Canalele de potasiu activate de voltaj 182
4.11.2.2. Canalele de potasiu activate de calciu 182
4.11.3. Canalele de calciu 182
4.11.4. Canalul cationic neselectiv activat de hiperpolarizare 183
4.11.5. Canalele activate de stimulul caloric 183
4.11.6. Canalele activate de stimulul mecanic 183
4.12. POSIBILITĂŢI DE FARMACOTERAPIE A DURERII DIN INFLAMAŢIE 184
4.12.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene 184
4.12.2. Glucocorticoizii 185
4.12.3. Terapia simpatolitică 185
4.12.4. Antagonişti ai altor mediatori proinflamatori 185
4.12.5. Analgezia opioidă periferică 186
4.12.6. Influenţarea inflamaţiei la nivelul sistemului nervos central 186
4.12.7. Imunomodularea 187
4.12.8. Alte posibilităţi 187
4.13. CONCLUZII 188
BIBLIOGRAFIE 188

CAPITOLUL 5
CRONOBIOLOGIA ŞI CRONOTERAPIA DURERII (conf. dr. Dana Baran) 191
5.1. BIORITMURILE: DEFINIŢII 191
5.2. SUBSTRATUL NEUROUMORAL AL BIORITMURILOR NOCICEPTIVE 192
5.3. CRONOFARMACOLOGIA MEDICAŢIEI ANTINOCICEPTIVE. CRONOTERAPIA NOCICEPŢIEI 195
5.3.1. Cronofarmacocinetica 198
5.3.2. Cronestezia (cronofarmacodinamia) 202
5.3.3. Cronergia 203
5.3.4. Cronotoxicologia antinociceptivelor 204
5.4. MEDICAMENTE CU VALENŢE ANALGEZICE 205
5.4.1. Antiimflamatoare steroidiene şi nesteroidiene 207
5.4.2. Paraanalgezice cardiotrope 208
5.4.3. Psihotrope coanalgezice 212
5.5. ANALGEZICE OPIOIDE ŞI NEOPIOIDE CU RELEVANŢĂ CRONOBIOLOGICĂ 213
5.6. CONCLUZII 217
BIBLIOGRAFIE 218

CAPITOLUL 6
IMPLICAREA MICROELEMENTELOR ÎN ALGEZIE (prof. dr. Magda Bădescu, şef. lucrări Manuela Ciocoiu, prof. dr. Ostin C. Mungiu) ... 222
6.1. MAGNEZIUL 224
6.2. ZINCUL 226
6.3. CUPRUL 228
6.4. MANGANUL 229
6.5. COBALTUL 229
6.6. RUBIDIUL 230

Scanned with OKEN Scanner

6.7. MOLIBDENUL 230
6.8. SELENIUL 231
BIBLIOGRAFIE 232

CAPITOLUL 7
IMPLICAŢII GENETICE ÎN ALGEZIOLOGIE
(prof. dr. Ostin C. Mungiu, dr. biol. Dunărea G. Ionescu) 235

7.1. ASPECTE METODOLOGICE 236
7.2. APLICAŢII ÎN ALGEZIOLOGIE 236
7.2.1. Neurotrofine: receptori pentru neurotrofine 237
7.2.2. Mediatori periferici ai nocicepţiei 237
7.2.3. Opioizi endogeni – receptori opioizi 238
7.2.4. Receptori neopioizi implicaţi în modularea durerii 238
7.2.5. Molecule de transmitere intracelulară a semnalului 239
7.2.6. DREAM – gena durerii 240
7.3. REMARCE FINALE 240
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 241

CAPITOLUL 8
EVALUAREA DURERII LA ANIMALUL DE EXPERIENŢĂ
(dr. biol. Dunărea G. Ionescu, prof. dr. Ostin C. Mungiu, dr. Victor Diaconescu) 243

8.1. INTRODUCERE 243
8.1.1. Principii etice privind investigarea durerii experimentale la animale neanesteziate 244
8.2. EVALUAREA PRECLINICĂ A DURERII 245
8.2.1. Teste algeziologice *in vitro* 245
8.2.1.1. Teste la nivel de receptor 245
8.2.1.1.1. Legarea substanţei P tritiate 245
8.2.1.1.2. Legarea dihidromorfinei tritiate de receptorii μ din creierul de şobolan 246
8.2.1.1.3. Legarea 3H-bremazocinei d 247
8.2.1.1.4. Legarea bradikininei tritiate 248
8.2.1.1.5. Legarea naloxonului tritiat de receptori 249
8.2.1.2. Teste enzimatice 251
8.2.1.2.1. Inhibarea enkefalinazei din rinichiul de şobolan 251
8.2.1.2.2. Determinarea gradului de inhibare a ciclooxigenazelor 1 şi 2 252
8.2.2. Teste de algeziologie *in vivo* 253
8.2.2.1. Evaluarea experimentală a algeziei şi analgeziei prin mecanism predominant periferic 253
8.2.2.1.1. Introducere 253
8.2.2.1.2. Testul de contorsionare 253
8.2.2.1.3. Antagonizarea efectului local la bradikinină 254
8.2.2.1.4. Testul evaluării durerii în ţesutul inflamat (Randall-Selitto) 255
8.2.2.1.5. Efectele unor analgezice-antiinflamatorii în modelele de artrită la nivel periferic şi spinal 256
8.2.2.1.5.1. Artrita indusă cu adjuvant Freund 256
8.2.2.1.5.2. Poliartrita indusă cu colagen tip II de origine bovină 257
8.2.2.1.5.3. Efectele analgezicelor periferice la nivel spinal la pisici 258

8.2.2.1.6. Evaluarea durerii viscerale 260
8.2.2.1.6.1. Modele de durere mecanică viscerală la şobolan 260
8.2.2.1.7. Modele experimentale de durere neuropată 261
8.2.2.2. Evaluarea experimentală a algeziei şi analgeziei prin mecanism predominant central 262
8.2.2.2.1. Introducere 262
8.2.2.2.2. Teste mecanoalgezice 263
8.2.2.2.2.1. Testul pensării cozii 263
8.2.2.2.2.2. Testul compresiei labei cu analgezimetrul Ugo Basile 263
8.2.2.2.3. Teste termoalgezice 264
8.2.2.2.3.1. Testul retragerii cozii (*tail flick*) 264
8.2.2.2.3.2. Testul plăcii încălzite (*hot plate*) 265
8.2.2.2.3.3. Testul imersiei 265
8.2.2.2.4. Teste electrofiziologice 266
8.2.2.2.4.1. Testul electrostimulării cozii la şoarece 266
8.2.2.2.4.2. Testul electrostimulării labelor 266
8.2.2.2.4.3. Testul electrostimulării pulpei dentare la iepure 267
8.2.2.2.4.4. Testul electrostimulator la maimuţă 268
8.2.2.2.5. Teste chimice 269
8.2.2.2.5.1. Testul cu formalină 269
8.2.2.2.5.2. Lezarea măduvei spinale 269
8.2.3. Teste complementare ce pot oferi informaţii asupra procesului algezic 269
8.2.3.1. Teste de comportament 270
8.2.3.1.1. Influenţa asupra comportamentului spontan 270
8.2.3.1.2. Evaluarea capacităţii de explorare la şoarece 271
8.2.3.1.3. Influenţa asupra comportamentului modificat 271
8.2.3.2. Parametrii fiziologici modificaţi de durere 272
8.2.3.2.1. Evaluarea depresiei respiratorii la iepure 272
8.2.3.2.2. Scăderea temperaturii corporale 272
8.2.4. Evaluarea fenomenelor de toleranţă şi dependenţă 273
8.2.4.1. Teste pentru studiul toleranţei 273
8.2.4.2. Teste pentru evaluarea dependenţei 273
8.2.4.2.1. Test pentru evaluarea dependenţei fizice la şobolani 274
8.2.4.2.2. Test pentru evaluarea dependenţei fizice la maimuţe 274
8.2.4.2.3. Test pentru evaluarea riscului de adicţie la şobolan (testul de discriminare) 274
8.2.5. Eutanasierea animalelor de experienţă 275
BIBLIOGRAFIE 277
CAPITOLUL 9
EVALUAREA DURERII LA OM
(dr. Victor Diaconescu, dr. biol. Dunărea G. Ionescu, prof. dr. Ostin C. Mungiu) 283
9.1. EVALUAREA DURERII LA VOLUNTARII SĂNĂTOŞI 283
9.1.1. Introducere 283
9.1.1.1. Durerea cutanată 285
9.1.1.1.1. Determinarea pragului şi toleranţei la durere 287
9.1.1.2. Evaluarea durerii cutanate 289

9.1.1.2.1. Evaluarea senzaţiei dureroase supraliminale 291
9.1.1.2.1.1. Scale pentru senzaţiile dureroase supraliminale – metode dependente de stimul 292
9.1.1.2.1.2. Măsurători neverbale 295
9.1.1.2.1.3. Măsurători comportamentale 298
9.1.1.2.1.4. Măsurători fiziologice 298
9.1.1.2.2. Inducerea şi evaluarea sumării senzaţiei dureroase cutanate 299
9.1.1.2.2.1. Sumarea spaţială 299
9.1.1.2.2.2. Sumarea temporală 300
9.1.1.2.3. Evaluarea eficienţei analgezice 300
9.1.1.2.3.1. Relevanţa antinocicepţiei induse experimental 302
9.1.1.3. Evaluarea mecanismelor durerii şi a controlului durerii 302
9.1.1.3.1. Mecanismul periferic 302
9.1.1.3.2. Activitatea reflexă 303
9.1.1.3.3. Mecanismele neuronale ale sindroamelor dureroase periferice neuropate 303
9.1.1.3.4. Transmisia şi modularea centrală 305
9.1.1.3.5. Consecinţele centrale ale stimulării dureroase 306
9.1.1.3.6. Mecanismul tratamentelor nefarmacologice 306
9.1.1.4. Factori care influenţează sensibilitatea dureroasă 307
9.1.2. Durerea musculară 308
9.1.2.1. Inducerea durerii musculare 309
9.1.2.2. Evaluarea durerii musculare 310
9.1.2.3. Inducerea şi evaluarea sumării durerii musculare 311
9.1.3. Durerea viscerală 311
9.1.3.1. Inducerea durerii viscerale 311
9.1.3.2. Evaluarea durerii viscerale 312
9.1.3.3. Inducerea şi evaluarea sumării în cadrul durerii viscerale 313
9.1.4. Durerea experimentală de însoţire în evaluarea clinică a durerii 313
9.1.4.1. Latura psihofizică 313
9.1.4.2. Modularea percepţiei durerii experimentale 314
9.1.4.3. Proprietăţile unei evaluări ideale a durerii 314
9.2. EVALUAREA DURERII LA PERSOANELE CU DURERE 316
9.2.1. Dimensiunile experienţei dureroase 317
9.2.1.1. Limbajul utilizat pentru descrierea durerii 318
9.2.2. Scalele de evaluare 318
Scala vizuală analoagă 318
9.2.2.1. Chestionarul McGill asupra durerii 320
9.2.2.1.1. Forma prescurtată a chestionarului McGill (SF-MPQ) 323
9.2.2.2. Scalele descriptorii diferenţiale (DDS) 326
9.2.3. Evaluarea comportamentală 327
9.2.4. Evaluarea fiziologică 328
9.2.5. Durere şi memorie 329
9.2.6. Evaluarea şi reevaluarea durerii acute postoperatorii 330
9.2.7. Evaluarea durerii canceroase la adult 331
9.2.8. Durerea la pacienţii HIV pozitiv 332
9.2.9. Durerea ce însoţeşte herpes/zoster 332
9.3. EVALUAREA DURERII LA COPIL 333
9.3.1. Modelul OMS de evaluare a durerii 334

Scanned with OKEN Scanner

9.3.1.1. Discordanţe în evaluarea durerii 334
9.3.2. Măsurători psihometrice 335
9.3.3. Strategii pentru măsurarea durerii 335
9.3.3.1. Măsurătorile de autoevaluare a durerii 335
9.3.3.1.1. Întrebarea directă 336
9.3.3.1.2. Utilizarea adjectivelor descriptive ale durerii 336
9.3.3.1.3. Scalele de autogradare (autoevaluare) a intensităţii 337
9.3.3.1.3.1. Scale vizuale analoage (VAS) 337
9.3.3.1.3.2. Scale de gradare numerică 337
9.3.3.1.3.3. Scale de gradare pe categorii 337
9.3.3.1.4. Metodele neverbale 339
9.3.3.1.4.1. Măsurători comportamentale 339
9.3.3.1.4.2. Măsurători biologice 341
9.3.4. Incapacitatea indusă de durere 342
9.3.4.1. Handicapul cauzat de durere 343
9.3.5. Evaluarea durerii canceroase la copil 343
9.4. DUREREA LA PERSOANELE DIN CASELE (CĂMINELE) DE ÎNGRIJIRE PENTRU PERSOANELE ÎN VÂRSTĂ 344
BIBLIOGRAFIE 346

CAPITOLUL 10
ANALGEZICE
(prof. dr. Ostin C. Mungiu) 365
10.1. ANALGEZICE OPIOIDE 365
10.1.1. Sistemul opioizilor endogeni (OE) 365
10.1.1.1. Introducere 365
10.1.1.2. Identificare şi structură 366
10.1.1.3. Localizare 366
10.1.1.3.1. Localizarea OE în SNC 366
10.1.1.3.1.1. Repartiţia derivaţilor proveniţi din proopiomelanocortină (POMC) 366
10.1.1.3.1.2. Repartiţia derivaţilor proveniţi din proenkefalină (proENK) 366
10.1.1.3.1.3. Repartiţia derivaţilor proveniţi din prodinorfină (proDIN) 367
10.1.1.4. Metabolismul OE 367
10.1.1.5. Receptorii opioizi 368
10.1.1.5.1. Nomenclatura receptorilor opioizi (în colaborare cu dr. Irina M. Jaba) 369
10.1.1.5.2. Receptorul „orfan" ORL1 ; agonişti şi antagonişti (în colaborare cu dr. Liliana Tarţău) 371
10.1.1.5.3. Mecanisme de acţiune 373
10.1.1.6. Implicaţii fiziologice şi fiziopatologice ale OE 374
10.1.1.6.1. Analgezia 374
10.1.1.6.2. Ingestia de alimente 375
10.1.1.6.3. Ingestia de lichide 375
10.1.1.6.4. Stresul 375
10.1.1.6.5. Comportamentul mental şi emoţional 376
10.1.1.6.6. Toleranţa şi dependenţa 376
10.1.1.6.7. Învăţarea şi memoria 376
10.1.1.6.8. Efecte asupra aparatului cardiovascular 377

10.1.1.6.9. Efecte asupra respirației și termoreglării 377
10.1.1.6.10. Efecte gastrointestinale și renale 377
10.1.1.6.11. Efecte imunologice 377
BIBLIOGRAFIE 379
10.1.1.7. Inhibitorii de enkefalinaze 381
10.1.1.7.1. Inhibitorii de peptidaze și durerea cronică 382
10.1.1.7.2. Toleranță și dependență 383
10.1.1.7.3. Neuromodularea durerii prin interacțiuni enkefaline-colecistokinine 383
10.1.1.8. Modulatori antiopioizi. Relația cu toleranța la opioizi 384
BIBLIOGRAFIE 385
10.1.2. Opioizii exogeni 385
10.1.2.1. Clasificarea analgezicelor opioide 385
10.1.2.2. Farmacocinetica opioizilor 385
10.1.2.2.1. Absorbția 385
10.1.2.2.2. Distribuția 388
10.1.2.2.3. Metabolizarea 389
10.1.2.2.4. Excreția 390
10.1.2.2.5. Particularități farmacocinetice legate de vârstă și stări patologice 390
10.1.2.3. Principiile utilizării de analgezice opioide în tratarea durerii 391
10.1.2.4. Toleranța și dependența la opioizi – implicații farmacologice (în colaborare cu dr. Irina M. Jaba) 392
10.1.2.5. Preparate analgezice opioide 398
10.1.2.6. Indicații de folosire a analgezicelor opioide 420
10.1.2.6.1. Agoniști deplini 420
10.1.2.6.2. Agoniști-antagoniști (agoniști parțiali) 422
10.1.2.6.3. Antagoniști puri 423
10.1.2.7. Analgezice opioide – tabel 425
10.1.2.8. Opioizi – glosar 426
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 437
10.2. ANALGEZICELE NEOPIOIDE 440
10.2.1. Analgezice neopioide – Clasificări: o evaluare critică 440
BIBLIOGRAFIE 441
10.2.2. Farmacocinetica analgezicelor neopioide 442
10.2.2.1. Aspirina și derivații salicilați 442
10.2.2.2. Derivați de paraaminofenol (acetaminophen) 443
10.2.2.3. Derivați indolici (indometacinul, sulindacul, tolmetinul) 444
10.2.2.4. Derivați de acid piranocarboxilic (etodolac) 444
10.2.2.5. Derivați antranilici (fenamați) 445
10.2.2.6. Derivați de aril (tolmetin, ketorolac, diclofenac) 445
10.2.2.7. Derivați ai acidului propionic (ibuprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprozin) 445
10.2.2.8. Oxicami (piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam) 447
10.2.2.9. Derivați pirazolonici (fenilbutazona, dipirona) 448
10.2.2.10. Alte AINS 449

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 450
10.2.3. Sistemul canabinoid – implicaţii în algeziologie (în colaborare cu dr. biol. Dunărea G. Ionescu, dr. Irina M. Jaba) 451
BIBLIOGRAFIE 456
10.2.4. O nouă direcţie în domeniul analgeziei – donorii de NO (în colaborare cu dr. Irina M. Jaba) 457
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 459
10.2.5. Ketamina ca analgezic – implicaţii farmacodinamice şi clinice (în colaborare cu dr. biol. Dunărea G. Ionescu) 459
BIBLIOGRAFIE 461
10.2.6. Preparate analgezice neopioide 462
10.2.7. Mortalitatea după expunerea pe termen scurt la analgezice neopioide, după S.E. Andrade, USA (1996) 475
10.2.8. Analgezice neopioide 475
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 477

CAPITOLUL 11
COANALGEZICE ŞI PARAANALGEZICE
(prof. dr. Ostin C. Mungiu, dr. biol. Dunărea G. Ionescu, dr. Liliana Tarţău) 479
11.1. INTRODUCERE. DEFINIREA CONCEPTELOR. CLASIFICĂRI 479
11.2. PREZENTAREA COANALGEZICELOR 480
11.2.1. Antidepresive triciclice 480
11.2.2. Neuroleptice 485
11.2.3. Anticonvulsivante 487
11.2.4. Hipotensive şi spasmolitice 490
11.3. PREZENTAREA PARAANALGEZICELOR 494

CAPITOLUL 12
ANESTEZICELE LOCALE
(dr. Cireşica Diaconescu, dr. Victor Diaconescu, prof. dr. Ostin C. Mungiu) 499
12.1. ANESTEZICELE LOCALE 499
12.1.1. Structura chimică 500
12.1.2. Efectele electrofiziologice ale anestezicelor locale 501
12.1.2.1. Blocarea diferenţială 502
12.1.3. Farmacocinetică 503
12.1.3.1. Dispoziţia locală 503
12.1.3.2. Difuziunea 504
12.1.3.3. Cinetica blocului nervos 504
12.1.3.4. Absorbţia sistemică 505
12.1.3.5. Distribuţie şi eliminare 505
12.1.3.6. Legarea de proteine 506
12.1.3.7. Clearance-ul 506
12.1.3.8. Efectele absorbţiei anestezicului local şi al blocului neuronal 506
12.1.3.8.1. Factori fiziopatologici 506
12.1.3.8.2. Acţiuni şi interacţiuni 507
12.1.3.9. Combinarea anestezicelor locale 507
12.1.4. Toxicitate 508
12.1.4.1. Reacţii alergice 508
12.1.4.2. Neurotoxicitatea 508
12.1.4.3. Toxicitatea sistemică 508

Scanned with OKEN Scanner

12.1.4.4. Toxicitatea la nivelul sistemului nervos central ... 508
12.1.4.5. Toxicitatea sistemului cardiovascular ... 509
12.1.4.6. Efecte secundare asupra elementelor sanguine ... 510
12.1.4.7. Tratamentul toxicităţii sistemice ... 510
12.1.4.8. Methemoglobinemie ... 511
12.1.5. Interferenţe imunitare ... 511
12.1.6. Adjuvante şi combinaţii ... 512
12.1.7. Principalele tipuri de anestezice locale ... 512
BIBLIOGRAFIE ... 519
12.2. BLOCURI DE NERVI PERIFERICI ... 522
12.2.1. Specificitatea nervoasă implicată în blocare ... 523
12.2.2. Alegerea anestezicului local şi dozarea ... 525
12.2.3. Localizarea nervului ... 526
12.2.4. Tipurile de blocuri ... 526
BIBLIOGRAFIE ... 540
CAPITOLUL 13
ANALGEZIA INDUSĂ DE STRES
(acad. Ioan Haulică, prof. dr. Ostin C. Mungiu, dr. biol. Dunărea G. Ionescu) ... 544
13.1. DATE INTRODUCTIVE ... 544
13.2. DATE EXPERIMENTALE PRIVIND ANALGEZIA DE STRES ... 545
13.2.1. Rolul peptidelor opioide endogene ... 546
13.2.2. Rolul componentei neopioide ... 547
BIBLIOGRAFIE ... 549
CAPITOLUL 14
DUREREA LA COPIL
(prof. dr. Stela Goţia, dr. Georgiana Russu) ... 552
14.1. GENERALITĂŢI PRIVIND DURDEREA LA COPIL ... 552
14.1.1. Introducere ... 552
14.1.2. Ontogeneza şi neurofiziologia durerii la copil ... 552
14.1.3. Elemente de fiziopatologia durerii la copil ... 554
14.1.4. Tipuri patogenetice şi evolutive de durere la copil ... 554
14.1.5. Factori care influenţează percepţia durerii ... 556
14.1.6. Examinarea copilului cu simptomatologie dureroasă ... 558
14.1.7. Evaluarea durerii în funcţie de vârstă ... 559
14.2. PRINCIPALELE TIPURI DE DURERE ÎN PATOLOGIA COPILULUI ... 570
14.2.1. Cefaleea ... 570
14.2.2. Durerea toracică ... 576
14.2.3. Durerea abdominală ... 579
14.2.3.1. Durerea abdominală recurentă ... 580
14.2.3.2. Durerea abdominală acută ... 582
14.2.4. Durerea de spate ... 584
14.2.5. Durerea de membru inferior ... 586
14.2.6. Durerea oncologică ... 588
14.3. TRATAMENTUL DURERII ... 590
14.3.1. Tratamentul medicamentos ... 590
14.3.2. Tratamentul nemedicamentos ... 593
BIBLIOGRAFIE ... 594

CAPITOLUL 15
DUREREA LA VÂRSTNICI
(prof. dr. Jan Hurjui, prof. dr. Ostin C. Mungiu, dr. Gabriela Tițu) 598
15.1. GENERALITĂȚI 598
15.2. DEFINIȚIA DURERII 598
15.3. PARTICULARITĂȚI ALE ORGANISMULUI VÂRSTNICULUI CE INTERFEREAZĂ CU FENOMENUL NOCICEPTIV 599
15.4. MODIFICĂRI INDUSE ÎN ORGANISMUL VÂRSTNICULUI DE DUREREA ACUTĂ ȘI CRONICĂ 600
15.5. DUREREA ȘI DEPRESIA LA VÂRSTNIC 601
15.6. DUREREA LA VÂRSTNICII CU DISFUNCȚIE COGNITIVĂ (DEMENȚĂ) 602
15.7. BARIERE ÎN ASISTAREA ȘI TRATAREA VÂRSTNICILOR CU DURERE 603
15.7.1. Bariere psihosociale în asistarea vârstnicului cu durere 603
15.7.2. Bariere în tratarea vârstnicului cu durere 603
15.8. EVALUAREA DURERII LA VÂRSTNIC 603
15.9. CLASIFICAREA DURERII 606
15.9.1. Durerea acută 606
15.9.2. Durerea cronică 606
15.10. PRINCIPIILE TERAPIEI DURERII LA VÂRSTNICI 607
15.10.1. Terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) 608
15.10.2. Analgetice opiate 608
15.10.3. Analgeticele adjuvante (coanalgezice și paraanalgezice) 609
15.10.4. Procedee analgezice nefarmacologice 609
15.10.5. Tehnici anestezice 615
15.10.6. Tehnici psihologice 615
15.10.7. Tehnici chirurgicale 615
15.11. SINDROAME DUREROASE COMUNE LA VÂRSTNICI 616
15.11.1. Durerea din cancer 616
15.11.2. Durerea din osteoartrite 617
15.11.3. Durerea miofascială 618
15.11.4. Sindroame dureroase neuropatice 618
15.11.5. Durerea psihogenă 618
BIBLIOGRAFIE 618

CAPITOLUL 16
ANGINA PECTORALĂ, O FORMĂ PARTICULARĂ A DURERII CARDIACE
(prof. dr. George I.M. Georgescu, conf. dr. Cătălina Arsenescu) 620
16.1. ASPECTE GENERALE 620
16.1.1. Determinanții majori ai consumului de oxigen miocardic (MV.O2) 620
16.1.2. Cauze și mecanisme ale ischemiei miocardice 621
16.1.3. Efectele ischemiei miocardice 622
16.2. TABLOUL CLINIC ȘI DIAGNOSTICUL ANGINEI PECTORALE 622
16.2.1. Anamneza 622
16.2.2. Ce nu este o durere anginoasă? 624
16.2.3. Examenul fizic în angina pectorală (în criză și în afara crizei) 624
Scanned with OKEN Scanner

16.2.4. Evaluarea severității anginei pectorale stabile 624
16.3. EXPLORĂRI PARACLINICE LA BOLNAVII CU ANGINĂ PECTORALĂ 625
16.3.1. Examene biochimice și hematologice 625
16.3.2. Electrocardiografia 625
16.3.2.1. Semnele electrocardiografice ale ischemiei miocardice 625
16.3.2.2. Electrocardiograma de repaus, în afara și în timpul crizei anginoase 626
16.3.2.3. Electrocardiograma de efort 626
16.3.2.4. Monitorizarea Holter 629
16.3.3. Ecocardiografia 630
16.3.4. Scintigrafia miocardică 630
16.3.5. Coronarografia 631
16.4. TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE 631
16.4.1. Medicația antianginoasă 631
16.4.1.1. Nitrații 632
16.4.1.2. Betablocantele adrenergice 632
16.4.1.3. Blocantele canalelor de calciu 634
16.4.1.4. Molsidominul 634
16.4.2. Terapia medicamentoasă auxiliară 635
16.4.2.1. Digitala 635
16.4.2.2. Dipiridamolul 635
16.4.2.3. Acidul acetilsalicilic 635
16.4.2.4. Carbocromena 635
16.4.2.5. Medicația anticoagulantă (heparina, acenocumarol) 635
16.4.2.6. Trimetazidina 636
16.4.3. Terapia de revascularizare miocardică 636
16.5. TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE STABILE 637
16.5.1. Corecția factorilor de risc 637
16.5.2. Tratamentul crizei anginoase 640
16.5.3. Tratamentul între crize 640
16.6. TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE INSTABILE 641
16.7. ANGINA PECTORALĂ PRINZMETAL 642
16.8. SINDROMUL CORONARIAN ACUT – UN PROGRES CONCEPTUAL ȘI TERAPEUTIC 644
16.8.1. Definiție, clasificare, patogeneză 644
16.8.2. Stratificarea riscului și opțiuni terapeutice 644
16.8.3. Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) 645
16.8.4. Medicația antiplachetară 645
BIBLIOGRAFIE 646

CAPITOLUL 17
DUREREA ACUTĂ ÎN GASTROENTEROLOGIE
(conf. dr. Ștefan Georgescu, prof. dr. Cristina Cijevschi Prelipcean, asist. dr. Cătălina Mihai) 650
17.1. CLASIFICĂRI 650
17.2. EVALUAREA CLINICĂ 652
17.3. EXPLORĂRI PARACLINICE 653

17.4. PERFORAŢIA ULCERULUI GASTRODUODENAL
ŞI A ULCERULUI RECIDIVAT POSTOPERATOR 653
17.5. COLECISTITA ACUTĂ 655
17.6. ANGIOCOLITA ACUTĂ 656
17.7. APENDICITA ACUTĂ 657
17.8. DIVERTICULITA SIGMOIDIANĂ ACUTĂ 658
17.9. OCLUZIILE INTESTINALE 659
17.10. PANCREATITA ACUTĂ 660
17.11. SINDROMUL ISCHEMIC INTESTINAL ACUT 663
17.11.1. Ischemia arterială mezenterică acută 663
17.11.2. Ischemia venoasă mezenterică 664
17.11.3. Ischemia segmentară a intestinului subţire 664
17.11.4. Ischemia mezenterică cronică 665
17.11.5. Colonul ischemic 665
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ7 665

CAPITOLUL 18
DUREREA ÎN AFECŢIUNILE APARATULUI URINAR ŞI GENITAL
(şef lucrări dr. Grigore A. Dogaru, conf. dr. Maria T. Dogaru) 667
18.1. EVALUAREA DURERII 667
18.1.1. Anamneza 668
18.1.1.1. Debutul durerii 668
18.1.1.2. Localizarea durerii 668
18.1.1.3. Caracterul durerii 669
18.1.1.4. Fenomenele de însoţire 669
18.1.2. Examenul fizic 670
18.1.2.1. Examenul fizic general 670
18.1.2.2. Examenul pe aparate şi sisteme 670
18.1.2.3. Examenul fizic al aparatului reno-urinar 671
18.1.2.4. Examenul organelor genitale masculine 673
18.1.2.5. Examinarea rectală la bărbat 674
18.1.2.6. Examenul organelor genitale feminine 674
18.1.3. Examinări paraclinice 675
18.1.3.1. Hemoleucograma 675
18.1.3.2. Examenul urinei 675
18.1.3.3. Examenul secreţiei vaginale şi cervicale 676
18.1.3.4. Testul de sarcină 676
18.1.3.5. Explorări imagistice 676
18.1.3.6. Puncţia fundului de sac Douglas (culdocenteza) 677
18.1.3.7. Laparoscopia 677
18.2. ASPECTE CLINICE 677
18.2.1. Durerea reno-urinară 677
18.2.1.1. Durerea reno-ureterală 678
18.2.1.1.1. Colica nefritică 678
18.2.1.1.2. Durerea renală necolicativă 684
18.2.1.1.3. Diagnosticul diferenţial al durerii reno-ureterale 685
18.2.1.2. Durerea hipogastrică de origine vezicală 687
18.2.1.2.1. Cauze 687
18.2.1.2.2. Caracteristici 687
18.2.1.3. Durerea uretrală 688
18.2.1.3.1. Cauze 688

Scanned with OKEN Scanner

18.2.1.3.2. Fenomenele de însoţire 688
18.2.2. Durerea funiculo-scrotală 688
18.2.2.1. Cauze 689
18.2.2.2. Caracteristici 689
18.2.2.3. Diagnostic diferenţial 689
18.2.3. Durerea peniană 690
18.2.4. Durerea pelviperineală 690
18.2.4.1. Cauze 690
18.2.4.2. Diagnostic diferenţial 691
18.2.4.3. Durerea prostatică 691
18.2.4.4. Durerea pelvină în practica ginecologică 691
18.2.4.4.1. Neurofiziologie 691
18.2.4.4.2. Etiologia durerii pelvine 693
18.2.4.4.3. Caracteristicile clinice ale durerii pelvine 694
18.2.4.4.4. Durerea pelvină acută 698
18.2.4.4.5. Durerea pelvină cronică 700
18.2.4.4.6. Dureri ritmate de ciclul menstrual 701
18.2.4.4.7. Durerile provocate de raporturile sexuale 704
18.2.4.4.8. Dureri pelvine aciclice, fără periodicitate şi/sau factori declanşatori 705
18.3. TERAPIA DURERII ÎN AFECŢIUNILE APARATULUI URINAR ŞI GENITAL 706
18.3.1. Calmarea durerii 706
18.3.1.1. Tratamentul antialgic şi/sau antiinflamator 707
18.3.1.2 Tratamentul antispastic (coanalgezice) 710
18.3.1.3. Psihoterapia şi medicaţia psihotropă 710
18.3.1.4. Repausul şi mijloacele fizice de combatere a durerii 710
18.3.1.5. Alte mijloace terapeutice 711
18.3.1.6. Măsuri terapeutice specifice 711
18.3.1.6.1. Tratamentul colicii renale 711
18.3.1.6.2. Tratamentul durerii pelvine ciclice 714
18.3.2. Mijloace terapeutice cu caracter etiologic 715
18.3.2.1. Litiaza reno-urinară 715
18.3.2.2. Alte măsuri cu caracter etiologic în tratamentul durerii de origine urinară şi genitală 716
18.3.2.3. Endometrioza 716
18.3.2.4. Tratamentul durerii pelvine ciclice de cauză organică 718
18.3.2.5. Tratamentul durerii pelvine aciclice de cauză organică 719
BIBLIOGRAFIE 719

CAPITOLUL 19
DUREREA ÎN OBSTETRICĂ ŞI GINECOLOGIE
(asist. dr. Dumitru Gafiţanu, prof. dr. Florentina Pricop) 724

19.1. DUREREA ÎN OBSTETRICĂ 724
19.1.1. Factori condiţionanţi ai durerii 724
19.1.2. Fiziologia transmiterii dureroase 726
19.1.3. Modificări sistemice asociate durerii obstetricale 727
19.1.3.1. Modificările sistemului cardiovascular 727
19.1.3.2. Modificările aparatului respirator 728
19.1.3.3. Modificări gastrointestinale 728

19.1.3.4. Modificări urinare 728
19.1.3.5. Modificări neuroendocrine 728
19.1.3.6. Modificări neuropsihice 729
19.1.3.7. Modificări metabolice 729
19.1.3.8. Modificări fetale 729
19.1.4. Limite şi posibilităţi ale analgeziei în obstetrică 730
19.1.4.1. Metoda psihoprofilactică 730
19.1.4.2. Metode farmacologice 731
19.1.4.2.1. Analgezia locală 732
19.1.4.2.2. Analgezia/anestezia regională 733
19.1.4.2.3. Analgezia inhalatorie 735
19.1.4.2.4. Alte posibilităţi de abordare analgezică 735
19.1.4.3. Posibilităţi de abordare analgetică 735
19.1.4.4. Durerea fetală, posibilităţi de interpretare 736
19.2. DUREREA ÎN GINECOLOGIE 737
19.2.1. Generalităţi 737
19.2.2. Frecvenţă 737
19.2.3. Fiziopatologie 737
19.2.4. Clasificare 737
19.2.5. Durerea ginecologică ciclică 738
19.2.5.1. Dismenoreea 738
19.2.5.2. Dismenoreea secundară sau organică 739
19.2.5.3. Sindromul intermenstrual 739
19.2.5.4. Endometrioza 740
19.2.6. Durerea genitală pelvină cronică 741
19.2.6.1. Generalităţi 741
19.2.6.2. Congestia pelvină 742
19.2.6.3. Dispareunia 742
19.2.6.4. Durerea în cancerele genitale 742
19.3. ANALGEZICE CU RISC ÎN SARCINĂ
(prof. dr. Ostin C. Mungiu, dr. Liliana Tarţău) 744
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 746
CAPITOLUL 20
DUREREA ÎN REUMATOLOGIE
(prof. dr. Rodica Chiriac) 748
20.1. CARACTERELE DURERII REUMATICE 749
20.1.1. Evaluarea durerii reumatice 749
20.1.1.1. Ritmul durerii 750
20.1.1.2. Tipul durerii 750
20.1.1.3. Localizarea durerii 751
20.1.1.4. Iradierea durerii 752
20.1.1.5. Severitatea durerii 752
20.1.1.6. Factorii agravanţi 752
20.1.2. Examenul obiectiv 753
20.1.3. Clasificarea durerii reumatice 754
20.2. SINDROAMELE REUMATISMALE DUREROASE 754
20.2.1. Sindroame dureroase articulare 754
20.2.1.1. Poliartrita reumatoidă 755
20.2.1.2. Artrita cronică juvenilă 756
Scanned with OKEN Scanner

20.2.1.3. Spondilartropatiile seronegative 756
20.2.1.4. Polimialgia reumatică 757
20.2.1.5. Bolile ţesutului vasculo-conjunctiv 757
20.2.1.6. Artropatiile microcristaline 758
20.2.1.7. Afecţiuni reumatismale degenerative 759
20.2.2. Sindroame dureroase de origine periarticulară 761
20.2.2.1. Umărul dureros abarticular 762
20.2.2.1.1. Tendinitele 762
20.2.2.1.2. Bursitele 763
20.2.2.1.3. Ruptura coifului rotatorilor 763
20.2.2.2. Cotul dureros abarticular 764
20.2.2.3. Mâna dureroasă abarticulară 764
20.2.2.4. Şoldul abarticular dureros 764
20.2.2.5. Genunchiul abarticular dureros 765
20.2.2.5.1. Tendinitele labei de gâscă 765
20.2.2.5.2. Chistul popliteu Baker 765
20.2.2.6. Piciorul abarticular dureros 765
20.2.3. Sindroame dureroase de origine vertebrală şi radiculară 765
20.2.4. Sindrom dureros de origine osoasă 769
20.2.4.1. Osteoporoza 770
20.2.4.2. Osteomalacia 770
20.2.4.3. Maladia Paget 771
20.2.4.4. Algoneurodistrofia 771
20.2.4.5. Neoplaziile 772
20.2.5. Sindromul dureros de origine musculară 773
20.2.6. Durerea neuropată 776
20.2.6.1. Vasculitele 776
20.2.6.2. Sindroamele de entrapment 777
20.2.6.2.1. Sindromul de canal carpian 777
20.2.6.2.2. Sindromul de canal tarsian 777
20.3. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN DUREREA REUMATISMALĂ 778
20.3.1. Tratamentul durerii din bolile reumatismale 779
20.3.1.1. Analgezice 779
20.3.1.2. Anestezice locale 780
20.3.1.3. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) 780
20.3.1.4. Corticoterapia 782
20.3.1.5. DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) 784
20.3.1.6. Condroprotectoarele 784
20.3.1.7. Miorelaxante 785
20.3.1.8. Medicaţia percutană 785
20.3.1.9. Antidepresive, tranchilizante 785
20.3.1.10. Opioizii 785
BIBLIOGRAFIE 786

CAPITOLUL 21
DURERILE DE CAUZĂ NEUROLOGICĂ
(prof. dr. Cristian Popescu) 787
21.1. SISTEMUL NERVOS ŞI DUREREA 787
21.2. SINDROAME DUREROASE PERIFERICE 790
21.2.1. Nevralgii ale membrului superior 790

Scanned with OKEN Scanner

21.2.2. Nevralgii ale toracelui şi abdomenului 791
21.2.3. Nevralgii ale membrului inferior 791
21.2.3.1. Nevralgia nervului crural 791
21.2.3.2. Nevralgia nervului obturator 792
21.2.3.3. Nevralgia femuro-cutanată 792
21.2.3.4. Meralgia parestezică şi sindromul tunelului tarsal 792
21.2.3.5. Nevralgia plantară (Boala lui Morton) 792
21.2.4. Boli neurologice periferice acompaniate de durere 792
21.3. SINDROAME DUREROASE CENTRALE 796
21.3.1. Durerea spinală 796
21.3.2. Durerea din sindroamele de trunchi cerebral 796
21.3.3. Durerea talamică 796
21.3.4. Patologia senzitivă dureroasă corticală 797
21.3.5. Sindromul membrului-fantomă 797
21.3.6. Boli neurologice cu componentă dureroasă centrală 798
21.4. SINDROAME DUREROASE CU COMPONENTĂ VEGETATIVĂ 799
21.4.1. Cauzalgia 799
21.4.2. Sindromul algoneurodistrofic 800
21.4.3. Durerea viscerală 801
21.4.4. Sindromul picioarelor neliniştite 801
21.4.5. Nevralgia postsimpatectomie 801
21.5. TRATAMENTUL DURERII NEUROPATICE 802
BIBLIOGRAFIE 804

CAPITOLUL 22
NEUROPATIA DIABETICĂ DUREROASĂ – DE LA EXPERIMENT LA CLINICĂ
(prof. dr. Veronica Luca-Colev, conf. dr. Veronica Mocanu) 808
22.1. INTRODUCERE 808
22.2. CLASIFICAREA NEUROPATIEI DIABETICE 809
22.3. NEUROPATOLOGIA HIPERALGEZIEI DIABETICE 810
22.4. PATOGENEZA HIPERALGEZIEI DIABETICE 811
22.4.1. Modelul experimental de neuropatie diabetică 811
22.4.2. Teste nociceptive 811
22.4.2.1. Testul plantar (metoda Hargreaves) 811
22.4.2.2. Testul de presiune a labei (metoda Randall-Selitto) 812
22.4.3. Efectele diabetului experimental asupra pragului nociceptiv 812
22.4.3.1. Reducerea sensibilităţii la morfină şi (±) baclofen a şobolanilor cu diabet streptozotocinic 812
22.4.3.2. Lipsa eficienţei antagonistului receptorului pentru substanţa P 813
22.4.3.3. Eficienţa antagoniştilor NMDA în reversibilitatea hiperalgeziei streptozatocin induse 813
22.4.3.4. Rolul kininelor, colecistokininei B şi proteinkinazei C în hiperalgezia diabetică 815
22.4.4. Patogeneza alterărilor morfo-funcţionale din neuropatia diabetică dureroasă 816
22.4.5. Scăderea vitezei de conducere nervoasă 816
22.4.6. Tulburări biochimice în patogenia neuropatiei diabetice 817
22.4.6.1. Ipoteza sorbitol-mioinozitol-Na^+/K^+-ATP-ază în neuropatia diabetică 817

22.4.6.2. Ipoteza „ischemie-hipoxie” în neuropatia diabetică 818
22.4.6.3. Ipoteza glicării neenzimatice în neuropatia diabetică 819
22.4.6.4. Ipoteza „insulină/neurotropism/transport axonal” în neuropatia diabetică 819
22.4.6.5. Ipoteza radicalilor liberi de oxigen în neuropatia diabetică 820
22.4.6.6. Ipoteza mecanismelor imune în neuropatia diabetică 820
22.4.6.7. Ipoteza predispoziţiei genetice în neuropatia diabetică 820
BIBLIOGRAFIE 821

CAPITOLUL 23
DUREREA ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ
(prof. dr. Eusebie Zbranca) 823
23.1. INTRODUCERE 823
23.2. DUREREA ÎN PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFIZARĂ 825
23.2.1. Cefaleea în tumorile hipofizare 825
23.2.2. Cefaleea în alte afecţiuni hipofizare 827
23.2.2.1. Sindromul de „şa goală” („Empty Sella Syndrome”) 827
23.2.2.2. Cefaleea în apoplexia hipofizară 828
23.3. DUREREA ÎN PATOLOGIA TIROIDIANĂ 829
23.4. DUREREA ÎN PATOLOGIA PARATIROIDIANĂ 831
23.5. DUREREA ÎN OSTEOPOROZELE ENDOCRINE 832
23.6. DUREREA ÎN PATOLOGIA SUPRARENALIANĂ 835
23.6.1. Boala Addison (insuficienţa corticosuprarenală primară) 835
23.6.2. Hemoragia suprarenală acută (sindromul Waterhouse-Friderichsen) 835
23.6.3. Sindroamele adrenogenitale 835
23.6.4. Boala Cushing 836
23.6.5. Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) 836
23.7. PATOLOGIA MEDULOSUPRARENALĂ 836
23.8. DUREREA ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ GONADICĂ 836
23.8.1. Durerea în patologia ovariană 836
23.8.1.1. Sindromul premenstrual 836
23.8.1.2. Dismenoreea 837
23.8.1.3. Sindromul de hiperstimulare ovariană 837
23.8.1.4. Boala polichistică ovariană 838
23.8.1.5. Dispareunia şi vaginismul 838
23.8.2. Durerea în patologia testiculară 838
23.8.2.1. Ginecomastia dureroasă 838
23.8.2.2. Orhidinia 839
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 839

CAPITOLUL 24
CEFALEEA ŞI ALGIILE FACIALE
(prof. dr. Felicia Ştefanache, şef lucrări dr. D. Cuciureanu, asist. dr. Carmen Badiu, asist. dr. Diana Hodorog) 840
24.1. DATE GENERALE, CLASIFICARE (prof. dr. Felicia Ştefanache) 840
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 844

24.2. MIGRENA
(prof. dr. Felicia Ştefanache, şef lucrări dr. D. Cuciureanu) 845
24.2.1. Clasificare. Simptomatologie clinică 845
24.2.1.1. Migrena fără aură 845
24.2.1.2. Migrena cu aură 846
24.2.1.3. Migrena oftalmoplegică 847
24.2.1.4. Migrena retiniană 848
24.2.1.5. Complicaţii ale migrenei 848
24.2.1.6. Sindroame cefalalgice periodice ale copilăriei (echivalenţe migrenoase) . 849
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 856
24.3. CEFALEE NONMIGRENOASE
(prof. dr. Felicia Ştefanache, asist. dr. Carmen Badiu) 858
24.3.1. Cefalee asociate bolilor vasculare 858
24.3.1.1. Boli cerebrovasculare ischemice acute 858
24.3.1.2. Tromboze venoase 858
24.3.1.3. Hemoragii intracraniene 858
24.3.1.4. Hemoragia subarahnoidiană 859
24.3.1.5. Malformaţii vasculare nerupte 859
24.3.1.6. Arterita Horton 859
24.3.1.7. Boli ale arterelor carotide şi vertebrale 860
24.3.1.8. Carotidodinia (idiopatică) 860
24.3.1.9. Cefaleea postendarterectomie 860
24.3.1.10. Cefaleea şi HTA 860
24.3.2. Cefalee asociate perturbărilor intracraniene nonvasculare 861
24.3.2.1. Tumorile cerebrale 861
24.3.2.2. Abcesul cerebral 861
24.3.2.3. Hipertensiunea intracraniană 862
24.3.2.4. Hipotensiunea intracraniană 862
24.3.2.5. Cefaleea de tensiune (cefaleea psihogenă) 864
24.3.2.6. Cefaleea posttraumatism cranio-cerebral 864
24.3.3. Alte tipuri de cefalee neasociate perturbărilor structurale 865
24.3.3.1. Cefaleea în lovitură de pumnal 865
24.3.3.2. Cefaleea de efort 865
24.3.3.3. Cefaleea declanşată de tuse 866
24.3.3.4. Cefaleea legată de activitatea sexuală 866
24.3.3.5. Cefaleea indusă de frig 866
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 867
24.4. ALGII VASCULARE ALE FEŢEI
(prof. dr. Felicia Ştefanache) 868
24.4.1. Etiopatogenie 870
24.4.2. Tratament 872
24.4.3. Tratamentul algiilor vasculare ale feţei 874
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 874
24.5. NEVRALGII CRANIENE
(prof. dr. Felicia Ştefanache, asist. dr. Diana Hodorog) 876
24.5.1. Nevralgia de trigemen 876
24.5.1.1. Nevralgia esenţială de trigemen 876
24.5.1.2. Nevralgia secundară de trigemen 882
24.5.2. Nevralgia de nerv glosofaringian 883

Scanned with OKEN Scanner

24.5.2.1. Nevralgia esenţială de nerv glosofaringian 883
24.5.2.2. Nevralgia secundară de nerv glosofaringian 885
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 885

CAPITOLUL 25
DUREREA OCULARĂ ŞI PERIOCULARĂ
(prof. dr. Dorin Chiseliţă) 887
25.1. INTRODUCERE.
CAUZELE DURERII OCULARE ŞI PERIOCULARE 887
25.2. BAZELE NEUROANATOMICE
ŞI PATOFIZIOLOGICE ALE DURERII 888
25.2.1. Durerea legată de patologia globului ocular
şi a nervului optic 889
25.2.1.1. Afecţiuni corneene 889
25.2.1.2. Scleritele 891
25.2.1.3. Uveitele 891
25.2.1.4. Glaucoamele 891
25.2.1.4.1. Atacul acut de glaucom 891
25.2.1.4.2. Glaucomul subacut 892
25.2.1.4.3. Glaucoame secundare 892
25.2.1.5. Astenopia acomodativă 893
25.2.1.6. Spasmul acomodativ 894
25.2.1.7. Ischemia oculară 894
25.2.1.8. Neuropatiile optice inflamatorii 894
25.2.2. Durerea legată de patologia orbitei
şi a conţinutului său extraocular 895
25.2.3. Durerea oculară şi perioculară
în sindroamele de vecinătate 896
25.2.3.1. Piele 896
25.2.3.2. Vase 897
25.2.3.3. Nervi 897
25.2.3.4. Muşchi 900
25.2.3.5. Oase 900
25.2.3.6. Sinusuri 900
25.2.3.7. Ureche 900
25.2.3.8. Dinţi 900
25.2.4. Condiţii patologice neclasificabile 900
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 901

CAPITOLUL 26
TRATAMENTUL DURERII
PRE-, INTRA- ŞI POSTOPERATORII
(dr. Cireşica Diaconescu, dr. Victor Diaconescu, prof. dr. Ostin C. Mungiu) 903
26.1. INTRODUCERE – IMPLICAŢII ALE PROCESELOR ALGEZICE 903
26.1.1. Aparatul respirator 903
26.1.2. Aparatul cardiovascular 904
26.1.3. Aparatul digestiv 905
26.1.4. Aparatul renal 906
26.1.5. Sistemul nervos 906
26.1.6. Sistemul endocrin 907

Scanned with OKEN Scanner

26.1.7. Sistemul imunitar 907
26.1.8. Sângele 908
26.1.9. Starea generală 908
26.2. LIMITE ÎN TERAPIA DURERII 908
26.3. COMBATEREA DURERII PREOPERATORII 909
26.4. COMBATEREA DURERII INTRAOPERATORII 911
26.5. COMBATEREA DURERII ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE 918

BIBLIOGRAFIE 927

CAPITOLUL 27
DUREREA ÎN AFECŢIUNILE DERMATOLOGICE
(şef lucrări Anca Zbranca) 932
27.1. DERMO-HIPODERMITELE INFECŢIOASE 932
27.2. FISURI DUREROASE 933
27.3. COLAGENOZE 933
27.4. ARSURILE 934
27.5. LEZIUNI ULCERATE 934
27.6. DERMO-HIPODERMITELE 936
27.7. ARTERIOPATIA MEMBRELOR INFERIOARE 937
27.8. ACROSINDROAMELE VASCULARE 937
27.9. INFLAMAŢIA TRAIECTELOR VENOASE ŞI LIMFATICE 938
27.10. ÎNŢEPĂTURI VENINOASE 939
27.11. DURERI LOCALIZATE ÎN ZONA ANALĂ 940
27.12. GLOSODINIA 940
27.13. DUREREA ZOSTERIANĂ 941
27.14. VERUCELE VULGARE 941
27.15. SINDROMUL ECHIMOZELOR DUREROASE (SINDROMUL GARDNER-DIAMOND) 942
27.16. DUREREA ÎN TRATAMENTELE DERMATO-COSMETICE 942

BIBLIOGRAFIE 945

CAPITOLUL 28
DUREREA ÎN CANCER
(conf. dr. Romanţa I. Lupşa, prof. dr. Ostin C. Mungiu) 947
28.1. PRINCIPIILE OMS PRIVIND CALMAREA DURERII CANCEROASE 947
28.2. FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ PERCEPŢIA DURERII. CONCEPTUL DE DURERE TOTALĂ 948
28.3. CAUZELE DURERII ÎN BOALA CANCEROASĂ 949
28.4. EVALUAREA DURERII 951
28.5. STRATEGII ANALGEZICE ÎN CANCER 952
28.5.1. Abordarea farmacologică a durerii produse de cancer 953
28.5.1.1. Analgetice neopioide şi antiinflamatoare nesteroidiene folosite pe treapta I a analgeziei pentru combaterea durerii uşoare (scor VAS 1-4) 954
28.5.1.2. Opioizi slabi pentru calmarea durerii moderat spre sever – treapta a II-a a analgeziei (scor VAS 5-6) 955
28.5.1.3. Opioizii puternici ce calmează durerea severă, foarte severă şi insuportabilă – treapta III a analgeziei (scor VAS 6-10) 956

Scanned with OKEN Scanner

28.5.1.4. Medicaţia adjuvantă psihotropă cu acţiune antialgică (coanalgetice psihotrope) 960
28.5.1.4.1. Antidepresivele 961
28.5.1.4.2. Neurolepticele 962
28.5.1.4.3. Sedato-hipnoticele 963
28.5.1.4.4. Anticonvulsivantele 964
28.5.1.4.5. Psihostimulante 965
28.5.1.4.6. Psihodisleptice 965
28.5.1.5. Alte medicamente folosite în tratamentul durerii 965
28.5.1.6. Tratamentul suferinţei bolnavilor terminali 967
28.5.2. Abordarea nefarmacologică a durerii 968
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 969

CAPITOLUL 29
PSIHOPATOLOGIA DURERII
(conf. dr. Roxana Chiriţă, prof. dr. Vasile Chiriţă) 972
29.1. INTRODUCERE 972
29.2. ASPECTE CLINICE 973
29.2.1. Depresia şi durerea cronică 974
29.2.2. Anxietatea şi durerea acută 974
29.2.3. Tulburarea de durere 974
29.2.4. Tulburarea de somatizare 976
29.2.5. Tulburarea de conversie 976
29.2.6. Tulburarea hipocondriacă 977
29.2.7. Tulburarea de durere sexuală – dispareunia 977
29.2.8. Tulburările factice 977
29.2.9. Tulburările disociative 977
29.2.10. Tulburările delirante 978
29.2.11. Tulburările de personalitate 978
29.3. MANAGEMENTUL DURERII 978
BIBLIOGRAFIE 982

CAPITOLUL 30
DUREREA ÎN STOMATOLOGIE
(dr. Adam A. Maxim) 984
30.1. INTRODUCERE 984
30.2. INCIDENŢA AFECŢIUNILOR ALGOGENE ÎN STOMATOLOGIE 984
30.3. ELEMENTE PSIHO-FIZIOPATOLOGICE ALE DURERII 986
30.4. RELAŢIA DURERE – DETRESĂ – FRICĂ – ANXIETATE. STRUCTURI PSIHO-EMOŢIONALE ŞI DE PERSONALITATE ÎN STOMATOLOGIE 987
30.5. PARTICULARIZAREA DURERII ÎN STOMATOLOGIA PEDIATRICĂ 988
30.6. CRITERII DE CLASIFICARE A DURERII ŞI TIPURI DE DURERE LA NIVELUL SISTEMULUI STOMATOGNAT 989
30.7. CRITERII DE EVALUARE A DURERII ÎN TERITORIUL SISTEMULUI STOMATOGNAT 990
30.8. TIPURI DE DURERE LA NIVELUL SISTEMULUI STOMATOGNAT. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ŞI PROGNOSTIC 991
30.8.1. Tipuri de durere somatică şi viscerală 991
30.8.1.1. Durerea somatică superficială 991

Scanned with OKEN Scanner

30.8.1.2. Durerea somatică profundă ... 991
30.8.1.2.1. Durerea dento-pulpo-parodontală ... 992
A. Durerea în caria simplă (durerea dentinară) ... 992
B. Durerea în distrofiile dentare ... 992
C. Hiperestezia dentinară ... 993
D. Durerea în hiperemia pulpară ... 993
E. Durerea pulpară ... 993
E.1. Mecanismul durerii în pulpopatii ... 993
E.2. Caracteristici globale ale durerii pulpare ... 994
E.3. Caracteristici patognomonice ale durerii pulpare în raport cu formele anatomoclinice de pulpopatii ... 994
F. Durerea parodontală ... 995
30.8.1.2.2. Durerea musculo-scheletală ... 996
30.8.1.2.3. Particularizări ... 997
30.8.2. Tipuri de dureri oro-maxilo-faciale ... 998
30.9. MANAGEMENTUL DURERII ÎN STOMATOLOGIE ... 999
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ ... 1001

CAPITOLUL 31
KINETOTERAPIA ÎN DURERE
(dr. Gabriela Raveica) ... 1004
31.1. DIAGNOSTICUL DURERII ÎN KINETOTERAPIE ... 1004
31.1.1. Anamneza ... 1004
31.1.2. Originea durerii ... 1004
31.2. TEHNICI KINETOTERAPEUTICE ANTALGICE DE BAZĂ ... 1005
31.2.1. Kinetoterapia pasivă ... 1005
31.2.1.1. Mobilizarea articulară specifică ... 1005
31.2.1.2. Mobilizarea pasivă simplă sau clasică ... 1006
31.2.1.3. Tracţiunile ... 1006
31.2.2. Întinderile musculo-tendinoase ... 1007
31.2.3. Tehnicile manipulative ... 1008
31.2.4. Masajul şi durerea ... 1009
31.2.4.1. Acţiunea locală asupra ţesuturilor ... 1009
31.2.5. Masajul transversal profund – Cyriax, în tratamentul durerii ... 1012
31.3. DETECTAREA ŞI TRATAMENTUL PUNCTELOR „TRIGGER" (*TRIGGER-POINT*, PUNCTE-„TRĂGACI") ... 1013
31.4. MASAJUL REFLEX ŞI DUREREA ... 1015
31.5. TEHNICILE DE FACILITARE NEUROPROPRIOCEPTIVĂ (FNP) ... 1016
31.6. CONCLUZII ... 1017
BIBLIOGRAFIE ... 1018

CAPITOLUL 32
VALOAREA ELECTROTERAPIEI ÎN COMBATEREA DURERII
(şef lucrări dr. Brânduşa Florică) ... 1020
32.1. CURENTUL GALVANIC ... 1020
32.2. CURENŢII DE JOASĂ FRECVENŢĂ ... 1023
32.3. CURENŢII DE MEDIE FRECVENŢĂ ... 1026
32.4. UNDELE SCURTE ... 1027
32.5. ULTRASUNETELE ... 1027
32.6. FOTOTERAPIA. RADIAŢIILE INFRAROŞII ... 1028

Scanned with OKEN Scanner

32.7. ULTRAVIOLETELE 1029
32.8. TERAPIA LASER 1029
32.9. CÂMPURILE MAGNETICE DE JOASĂ FRECVENȚĂ 1029

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 1030

CAPITOLUL 33
PLACEBOTERAPIA DURERII
(prof. dr. Ostin C. Mungiu) 1031

33.1. PLACEBOANALGEZIE ŞI PLACEBOMANIPULARE 1031
33.2. TEORII ASUPRA PLACEBOANALGEZIEI 1032
33.3. MECANISME IMPLICATE ÎN PLACEBOANALGEZIE 1032

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 1033

CAPITOLUL 34
STRATEGII FARMACOANALGEZICE PENTRU MILENIUL AL TREILEA
(prof. dr. Ostin C. Mungiu) 1034

INDEX 1037

Scanned with OKEN Scanner

Cuvânt înainte

Primirea bună care s-a făcut celor trei volume de algeziologie tipărite anterior de aceeaşi editură (*Algeziologie generală*, 1999 ; *Algeziologie specială*, 2000 şi *Evaluarea durerii – algeziologie experimentală*, 2001) ne-a determinat să facem eforturile necesare de a prezenta unitar un corp de cunoştinţe despre durere, grupate într-un mic tratat de algeziologie.

Autorii capitolelor din volumele anterioare au fost de acord să-şi revadă materialele şi să le aducă la zi ; unii chiar le-au prezentat într-o formă complet schimbată.

Remarcăm apariţia unor capitole noi atât în partea de algeziologie generală (cronobiologia durerii, durerea şi microelementele, rolul donatorilor de NO şi al canabinoizilor în durere, fiziopatologia durerii viscerale), cât şi în cea de algeziologie specială (durerea în stomatologie, kinetoterapia durerii, fizioterapia durerii, terapia prin blocuri, anestezicele locale ş.a.).

Colectivul de autori s-a lărgit ajungând la 43 de autori, echipa de la Iaşi fiind armonios completată de către colegii de la Târgu-Mureş. Tuturor ţin să le mulţumesc pentru participarea lor competentă şi responsabilă la alcătuirea diverselor capitole. Fiind personalităţi de prestigiu cunoscute în lumea medicală naţională şi internaţională, majoritatea autorilor şi-au pus amprenta pe stilul şi conţinutul capitolelor pe care le-au redactat, astfel încât, în calitate de coordonator, nu mi-am permis să intervin decât rareori în text şi atunci doar pentru a armoniza diferite capitole (atât cât a fost posibil) sau pentru a evita unele suprapuneri.

Este de datoria noastră să menţionăm că acest tom a fost precedat, în ţara noastră, în ultimele decenii, de mai multe volume dedicate exclusiv durerii, cum au fost : *Durerea prieten şi duşman*, D. Popescu (1965), *Durerea, fiziopatologie clinică şi terapeutică*, C. Arseni, I. Oprescu (1967), *Migrena*, E. Popescu, V. Ioan (1977), *Cum tratăm durerea*, L. Sandu (ed. I, 1988 ; ed. a II-a, 1996), *Terapia durerii*, I. Cristea (1996), *Durerea*, I.C. Stamatoiu, Roxana Stamatoiu (1997), precum şi cele menţionate la începutul acestei prezentări.

Am din nou prilejul să mulţumesc în mod deosebit mai tinerilor mei colaboratori dr. Dunărea G. Ionescu, dr. Irina-Maria Jaba, dr. Liliana Tarţău, tehnician Dana Negru, medicilor rezidenţi Irina Chiricuţă şi Ioana Antonesii pentru ajutorul dat la tehnoredactarea iniţială a acestei lucrări şi la asamblarea materialelor.

De asemenea, mulţumim în mod deosebit colegilor care, în scris sau prin alte mijloace, şi-au exprimat opiniile în legătură cu volumele anterioare şi îi asigurăm că rămânem la fel de receptivi cu privire la observaţii şi sugestii legate de volumul de faţă, pentru a încerca să îmbunătăţim viitoarele teme prezentate.

Adresăm mulţumiri Editurii Polirom pentru forma finală a acestui volum.

Nimic nu este perfect. Nici acest tratat. Dar chiar în această formă, el se constituie, după părerea noastră, într-un corp util de informaţii pentru întregul personal implicat în îngrijirea bolnavului (medici, nurse, asistente medicale, studenţi la medicină) care au datoria să trateze corect durerea.

Credem că vor beneficia de informaţiile din acest volum şi cercetătorii din instituţiile academice şi din industria medicamentului care au ca preocupare dezvoltarea unor noi remedii analgezice deoarece, cu tot progresul ştiinţei, nu s-a descoperit încă „glonţul

Scanned with OKEN Scanner

magic” cu care să fie răpuse toate formele de durere. Şi, atât timp cât există DURERE, nu trebuie precupeţit nici un efort în scopul alinării acesteia.

Autor coordonator,
Prof. Dr. Ostin C. Mungiu
Şeful Catedrei de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie
Directorul Centrului de Studiu şi Terapie a Durerii
U.M.F. „Gr.T. Popa” Iaşi

Scanned with OKEN Scanner

Lista abrevierilor

A

A2 – receptor pentru adenozină A2
AA – acid arahidonic
AAA – 4-acetil-amino-antipirina
Ach – acetilcolina
Acid 8(R), 15(S)-diHETE-acid 8(R), 15(S)-dihidroxiarahidonic
ACJ – artrită cronică juvenilă
AD – adenilciclaza
AD – algodistrofie
ADL – Activities of Daily Living
ADTC – antidepresive triciclice
AHCPR – Agency of Health Care and Research
AIC – accident ischemic constituit
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
AIT – accident ischemic tranzitor
ALM – angioleiomioame
AMP – Aalpha-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionic acid
AP – artrită psoriazică
APN– aminopeptidaza N
ASI – activitate simpatică intrinsecă
AVF – algii vasculare ale feţei
AVP – arginină-vasopresină
Aß-LTM – mecanoreceptori cu prag mic

B

BD – Behavioral Distraction
BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHE – bariera hemato-encefalică
BHP – bariera hemato-placentară
BK – bradikinină
BPRS – Behavioral Pain Rating Scale

C

CAPS – capsaicină
CCK – colecistokinină
CD – Cognitive Distraction
CD – corn dorsal
CFR – capacitate funcţională reziduală
CGRP – peptidul legat genetic de calcitonină
CHEOPS – Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale
CMD-MPQ – chestionarul McGill asupra durerii
CMHO – cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
CMM – Cross-Modality Matching
COX – ciclooxigenază
CPK – creatinfosfokinază
CRPS – Complex Regional Pain Syndrome
CT – computer tomograf

D

DAG – diacilglicerol
DAGNPG – dansyl-D-Ala-Gly-Phe(pNO_2)-Gly
DAGO – Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol
DAMGO-
DDS – Descriptor Differential Scale
DE_{50} – doza eficace 50
DEGR – Douleur Enfant Gustave Roussy
DM – dermatomiozită
DN – deutoneuron
DZID – diabet zaharat insulino-dependent
DHC – dihidrocodeina

E

EORTC QLQ-C30 – chestionarul „Qualité de Vie"
ES – Embryonic Stem

F

FAA – 4-formil-amino-pirina
FCMP – frecvenţă cardiacă maximă teoretică
FI – fosfatidilinozitol
FLC – fosfolipaza C
FL – fosfolipid
FM – fibromialgie
FMRI – imagistică prin rezonanţă magnetică funcţională

FNMR – rezonanţă magnetică nucleară funcţională

G

M6G – morfina 6 glucuronid
GABA – acid gama amino butiric
GAD – decarboxilaza acidului glutamic
GAL – galanină
GAS – Goal Attainment Scaling
Gi – proteină G inhibitorie
GL – glicină
GRD – ganglionii rădăcinii dorsale
Gs – proteina G stimulată
GT – glutamat

H

3H-DHM – dihidromorfină
5HT – 5 hidroxi-triptamină
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
HIC – hipertensiune intracraniană
HPV – virus papiloma uman
HSA – hemoragie subarahnoidiană
HSV – virus herpes simplex

I

IL – interleukină
IFN – interferon
ICV – intracerebroventricular
IMAO – inhibitori de mono-amino-oxidază
IOT – intubaţie oro-traheală
IGD – index de gradare a durerii
IASP – International Association for the Study of Pain
IC_{50} – concentraţie inhibitorie 50
IP_3 – inozitol trifosfat
IL-R – receptor solubil pentru interleukină
IMA – infarct miocardic acut
ISDN – isosorbit dinitrat

K

K_i – constantă de disociere

L

LAAM – Levo-Alfa-Acetil-Metadol
LES – lupus eritematos sistemic
LIF – Leukemia Inhibitory Factor
LSD – dietilamida acidului lisergic
LT – leucotrienă

M

6MAM – 6 mono-acetil morfină
MAA – 4-metil-amino pirină
MAN – nervul medial articular
MDA – Minimum Data Setî
ME – Method of Magnitude Estimation
MMPAP – Multiperspective Multidimensional Pain Assessment Protocol
MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MPQ – McGill Pain Questionnaire
MST – morfină cu eliberare lentă
M-VAS – varianta mecanică a VAS
MVO_2 – consum miocardic de oxigen

N

N_2O – protoxid de azot
NA – noradrenalină
NCA – număr de cuvinte alese
NDGA – acid nordihidroguaiaretic
NEP – endopeptidaza neutră
NGF – factorul de creştere nervoasă
NMDA – N-methyl-D-aspartat
NOS – sintetaza oxidului nitric
NPY – neuropeptidul Y
NSAID – antiinflamatoare nesteroidiene
NT – neurotensină

O

OE – opioid endogen
OFQ/N – orfanin FQ-nociceptină
OP – opioizi peptidici
ORL_1 – receptor „orfan"
OTFC – fentanil citrat transmucos oral
OA – osteoartrită

P

PACAP – peptidă activatoare de adenil-ciclază din hipofiză
PBC – Pain Behavior Checklist
PCA – analgezie controlată de pacienţi
PCR – Polymerase Chain Reaction
PET – tomografie cu emisie de pozitroni
PG – prostaglandină
Piv – perfuzie intravenoasă

PKC – proteinkinază Ca^{2+} dependentă
PK – proteinkinază
PM – polimiozită
PNA – pielonefrită acută
POMC – proopiomelanocortină
POM – Pain-O-Meter
PPT – A-preprotachykinină A
ProDIN – prodinorfină
ProENK – proenkefalină
PR – poliartrită reumatoidă
PRS – Pain Rating Scale
PSS – Positive Self-Statements

Q

QDSA – chestionarul durerii St. Antoine

R

RAA – reumatism articular acut
RAI – Ressident Assessment Instrument
RBA – afinitate relativă de legare
RFDP – răspuns fazic de dilatare pupilar
RRVS – radiografie renovezicală simplă
RVU – reflux vezico-ureteral

S

SA – spondilită ankilopoietică
SAD – scală vizuală analoagă a durerii
SA – sindrom de abstinenţă
SCP – substanţă cenuşie periapeductală
SD – sclerodermie
SDT – teoria deciziei senzoriale
SF-MPQ – forma prescurtată a chestionarului McGill
SG – substanţă gelatinoasă
SM – scleroză multiplă
SMS – Stiff Man Syndrome
SOC – sindromul oboselii cronice
SOD – superoxid dismutaza
SP – substanţa P
SSS – Seeking Social Support
ST5 – somatostatină

T

Tx – tromboxan
$TNF_{?}$ – factor de necroză tumorală ?
TrKA – receptori tirozin-kinazici
TST – tract spinotalamic lateral
TG – transgenic
TLC – Thin Layer Chromatography
TENS – stimulare nervoasă transcutanată
TGI – tract gastrointestinal
TPSV – tahicardie paroxistică supraventriculară
THC – tetrahisroconobinol

V

VIP – peptidă vasoactivă intestinală
VAS – scară vizuală analoagă
VRS – Verbal Rating Scale
VR – receptor vaniloid

W

WDR neurons – neuroni cu profil funcţional larg

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

ALGEZIOLOGIA: DEFINIŢII, CLASIFICĂRI, TERMENI

Ostin C. Mungiu

Algeziologia este o disciplină medicală care se ocupă cu studiul durerii şi al posibilităţilor de prevenire şi combatere a acesteia. Patologia umană cunoaşte peste 10.000 de boli care se însoţesc de durere. De remarcat că la specia umană durerea se însoţeşte de fenomene psihice deosebit de manifeste, care în ansamblul lor traduc suferinţa, adică atitudinea bolnavului faţă de durerea sa. Este cunoscut faptul că uneori suferinţa este disproporţionat manifestată în comparaţie cu amplitudinea leziunii generatoare de durere, de aceea definirea durerii implică luarea în calcul a unor parametri care, la om, să includă, pe lângă dimensiunea somatică, şi dimensiunea vegetativă, şi pe cea psihică. Dintre foarte numeroasele definiţii care s-au dat durerii de-a lungul a două milenii şi care sunt redate în diverse volume de specialitate, am optat, din raţiuni de claritate şi de acceptare foarte largă, pentru definiţia IASP (International Association for the Study of Pain):

Durerea este o experienţă senzorială şi emoţională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potenţială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune.

Fără a fi o definiţie perfectă, ea cuprinde parametrii esenţiali pentru ilustrarea tuturor laturilor acestui fenomen.

1.1. Clasificare

Elementele care ilustrează fenomenul dureros şi care concură la un diagnostic precis al acestuia sunt: *calitatea* (senzaţie de constricţie, greutate, sfredelire, zdrobire, roadere etc.); *severitatea* (uşoară, sâcâitoare, intensă, insuportabilă etc.); *durata* (acută sau cronică, intermitentă, cu variaţii circadiene sau sezoniere); *localizarea* (precisă, vagă, circumscrisă sau generalizată etc.).

Alte criterii care pot fi luate în seamă în clasificarea diferitelor tipuri de durere sunt:

1. Criteriul teritorial:
   - ➢ teritoriul somatic;
   - ➢ teritoriul visceral;
   - ➢ teritoriul nervos-central.

Scanned with OKEN Scanner

2. Criteriul fiziopatologic:
   - durere fiziologică;
   - durere patologică.
3. Criteriul etiologic:
   - durere prin exces de nocicepţie;
   - durere prin dezaferentare;
   - durere psihogenă.
4. Criteriul propagării:
   - durere primară;
   - durere secundară:
     - iradiată (de-a lungul unui nerv);
     - referită (proiecţia cutanată a durerii viscerale);
     - punctiformă;
     - perifocală.

Recent, Woolf *et al.* au prezentat o clasificare bazată pe mecanisme posibile de acţiune şi niveluri de producere. Autorii introduc şi conceptul de **„durere pasageră"**, considerată ca fiind răspunsul la un stimul nociv ce nu produce o senzaţie prelungită (de exemplu, înţeparea cu un bold).

Această clasificare ar permite, în concepţia autorilor, un ajutor pentru realizarea unor antalgice selective, ca şi pentru diagnosticarea şi tratarea corectă a durerii.

Tip de durere	Mecanisme implicate
Durerea pasageră	**Specificitatea nociceptorilor**
Durerea prin leziuni tisulare	**I.** ***la aferenţele primare:*** – sensibilizare; – fenomen de **recrutare** a nociceptorilor „tăcuţi"; – alterări ale fenotipului; – hiperinervaţie. **II.** ***mediată prin SNC:*** – fenomene de recrutare prin sensibilizare centrală, prin sumare sau amplificare.
Durerea prin leziuni în sistemul nervos	**I.** ***la aferenţe primare:*** – activitate sumată a stimulilor spontani sau evocaţi la nivel axonal sau de corp neuronal, cu excepţia terminaţiilor periferice; – modificări ale fenotipului. **II.** ***mediate prin SNC:*** – sensibilizare centrală; – deaferentarea neuronilor de ordinul II; – dezinhibare; – reorganizare structurală.

Deoarece terminologia durerii este complexă, iar diversele monografii pe această temă apărute la noi nu sunt pe deplin concordante, am găsit util a prezenta în continuare o listă de termeni ce caracterizează diferitele aspecte ale fenomenului algezic:

Abdominalgie – durere abdominală.
Acromelalgie – accese de durere în degetele de la mâini şi de la picioare.
Adenalgie – durere provocată de un stimul nenociv, tegumentele fiind normale.
Algezie – sensibilitate dureroasă, durere, algie.
Algezimetrie – determinare a intensităţii excitaţiei necesare provocării unei senzaţii dureroase.
Algezimetru – algometru; instrument folosit în algezimetrie pentru evaluarea durerii.
Algeziologie – disciplină care se ocupă cu studiul şi posibilităţile de prevenire şi combatere a durerii.
Algic – referitor la durere, care provoacă durere.
Algie – algezie; element secund de compunere savantă cu semnificaţia „referitor la durere".
Algo – dureros; element prim de compunere cu semnificaţia „referitor la durere".
Algofilie – predispoziţie către senzaţiile dureroase.
Algofobie – teama patologică de durere.
Algogen – generator de durere.
Algolagnie – erotizarea unei suferinţe provocate (sadism) sau suferite (masochism).
Algomanie – căutarea unei plăceri în durere.
Algometru – algezimetru.
Algospasm – spasm muscular dureros.
Algostază – suprimarea durerii.
Alodinie – durere ce se manifestă pe tegumentul nelezat în urma acţiunii unor stimuli nenocivi.
Analgezic – care atenuează sau suprimă (temporar) durerea.
Analgezie – lipsa durerii în prezenţa unor stimuli nocivi (în mod normal).
Anestezia – 1. suprimare temporară, completă sau parţială, a sensibilităţii corpului provocată de agenţi chimici sau patogeni; 2. pierderea sensibilităţii în unele boli nervoase.
Anestezia dolorosa – perceperea senzaţiei dureroase într-un teritoriu anesteziat (de regulă apare în regiunea cefalică, consecutiv intervenţiilor neurochirurgicale sau unor blocaje nervoase efectuate pentru nevralgia de trigemen).
Artralgie – durere a articulaţiilor, artrodinie.
Brahialgie – durere a braţului.
Cauzalgie – hiperestezie cu senzaţie de arsură consecutivă unei leziuni traumatice a nervului (adeseori combinată cu tulburări vasomotorii, sudorale şi trofice).
Colică – durere intensă, care survine în crize, periodic; de exemplu: colica abdominală, biliară, renală.
Crampă – 1. contracţie involuntară, prelungită şi dureroasă a unui muşchi sau a unui grup muscular; 2. colici – dureri acute în regiunea abdominală.
Cardialgie – durere acută de stomac sau de inimă.
Cordialgie – durere de cord.
Cefalalgie – durere de cap, cefalee.
Cefalee – cefalalgie.
Cervicalgie – durere cervicală.
Coccinodinie – durere la nivelul coccisului, care apare mai ales în timpul sarcinilor şi al afecţiunilor uterine.
Colonalgie – durere de-a lungul colonului.
Costalgie – nevralgie intercostală.

Coxodinie – durere vie în osul coxal.
Dermatalgie – nevralgie a pielii care apare în diferite forme de reumatism, gută.
Disestezie – alterare a sensibilităţii ; senzaţie neplăcută, anormală.
Dorsalgie – durere în regiunea dorsală.
Hipalgezie – sensibilitate dureroasă ; durere uşoară.
Hiperalgezie – sensibilitate crescută (exagerată) la stimuli dureroşi ; hiperalgie.
Hiperalgie – hiperalgezie.
Hiperestezie – sensibilitate crescută la stimulare.
Hiperpatie – variantă a hiperalgeziei ; sindrom dureros caracterizat prin răspuns dureros exploziv, pornit din zone cutanate cu prag senzorial crescut, ca urmare a unui stimul repetitiv ce depăşeşte acest prag. Se întâlneşte în durerea neuropatică.
Hipoalgezie – sensibilitate scăzută la stimuli nociceptivi.
Hipoestezie – sensibilitate redusă la stimuli.
Migrenă – durere de cap intensă, de obicei pe o singură parte, însoţită de greţuri, vărsături, stare de rău general.
Neuropatie – modificare patologică funcţională sau structurală a unui nerv.
Nevralgie – durere pe teritoriul de distribuţie al unui nerv.
Nevrită – inflamaţia unui nerv.
Nociceptor – algoreceptor ; receptor sensibil la stimuli nocivi sau potenţial nocivi.
Otalgie – durere de urechi.
Odontalgie – durere de dinţi.
Parestezie – o senzaţie anormală spontană sau evocată.

Bibliografie selectivă

1. Badin, Gh., Teodorescu Exarcu, I. – *Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos*, Editura Medicală, Bucureşti, 1978.
2. Burkiel, K.J. – „Updated review”, in *Pain*, J.N. Campbell (ed.), IASP Press, Seattle, 1996, pp. 31-40.
3. Cristea, I. – *Terapia durerii*, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
4. Domart, A., Bourneuf, J. – *Nouveau Larousse Medical*, Libr. Larousse, Paris, 1981.
5. Leviţchi, L., Bantaş, A. – *Dicţionar englez-român*, Teora, Bucureşti, 1994.
6. Marcu, F., Maneca, C. – *Dicţionar de neologisme*, Editura Academiei RSR, Bucureşti, 1978.
7. Rusu, V. – *Mic dicţionar medical*, Editura UMF, Iaşi, 2001.
8. Woolf, C.J., Doherty, M., Dubner, R., Kidd, B., Koltzenburg, M., Lipton, R., Loeser, J.D., Payne, R., Torebjore, E. – „Toward a mechanism – based classification of pain ? ”, *Pain*, 1998, 77, pp. 227-229.
9. * * * – *Concise Medical Dictionary*, Oxford University Press, Oxford, 1992.
10. * * * – *Dicţionar Enciclopedic*, vol. 1-2, Editura Enciclopedică, Bucureşti, 1993, 1996.
11. * * * – *Dicţionarul explicativ al limbii române*, ed. a II-a, Editura Universităţii Bucureşti, 1996.
12. * * * – *IASP – Pain Terminology*, Jama, 1980, 244, 2, 143.
13. * * * – *Le Petit Larousse*, Libr. Larousse, Paris, 1995.
14. * * * – *Longman Dictionary of Contemporary English*, ed. a III-a, Longman, Bungay, 1995.
15. * * * – *Oxford Medical Dictionary*.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

NEUROANATOMIA DURERII

Dan Ştefan Antohe, Horaţiu Varlam

2.1. Introducere

Unul dintre rolurile esenţiale ale sistemului aferent constă în informarea scoarţei cerebrale asupra împrejurărilor care ar putea produce **lezarea ţesuturilor**. Aceste informaţii sunt culese în periferie şi călătoresc în nevrax prin fascicule de fibre aparţinând sistemului anterolateral (Haines, 1997). Integrarea sistemului aferent în comportamentul uman este probată de experienţa cotidiană, individuală. De exemplu, când un individ, printr-un exces de îndemânare (!), îşi prinde un deget la uşă, se poate socoti norocos dacă, în acest caz, au fost excitaţi numai mecanoreceptorii cu adaptabilitate crescută care semnalează deformarea cutanată. Într-o situaţie mai nefericită, ţesuturile sunt strivite şi apare durerea (nocicepţie) prin stimularea specifică a **mecanonociceptorilor**. Reacţia cea mai comună constă într-o componentă motorie (masajul zonei lazate) şi una cognitivă, de obicei verbală, a cărei exprimare o încredinţăm imaginaţiei cititorului (!).

După acest eveniment neplăcut, ţesuturile lezate eliberează substanţe chimice specifice care activează alt tip de receptori pentru durere numiţi **chemonociceptori**. Aceştia contribuie la prelungirea senzaţiei dureroase şi persistenţa sensibilităţii locale anormale (hiperalgezie).

Acelaşi lucru este valabil şi în cazul activării **termonociceptorilor**.

Toate tipurile de senzaţie descrise se încadrează în **sensibilitatea protopatică** ce defineşte caracterul grosier, rău localizat şi nediscriminativ al percepţiei tactile, termice şi dureroase.

Semnalele sunt transmise de-a lungul axonilor periferici către măduva spinării, trunchiul cerebral, talamus şi scoarţa cerebrală. **Primul releu** de procesare a informaţiei protopatice se găseşte în măduva spinării sau trunchiul cerebral. *Output*-ul acestora ia calea sistemelor anterolateral şi trigeminotalamic către **al doilea releu** care, clasic, este considerat a fi localizat în talamus. *Output*-ul talamic se proiectează pe scoarţa cerebrală somatosenzitivă.

2.2. Receptorii sensibilităţii protopatice

Receptorii sensibilităţii protopatice se găsesc atât în dermo-epiderm, cât şi în structurile conjunctive profunde ale teritoriului cutanat, inclusiv fascia superficială. Morfologic, ei sunt **terminaţii nervoase libere**, fără structuri receptoare celulare sau încapsulări conjunctive,

care au acelaşi aspect pe preparatul histologic. Stimularea variată a terminaţiilor periferice ale fibrelor **A-delta**, slab mielinizate sau **C**, nemielinizate, se traduce printr-o diversitate de răspunsuri adecvate (specificitate submodală) (tabelul 1).

Densitatea fibrelor nervoase libere şi dimensiunile câmpurilor receptoare sunt variabile în funcţie de regiunea considerată, zonele somestezice ale pulpei degetului şi periorală fiind cele mai bogate în receptori. Câmpurile receptoare protopatice sunt asemănătoare, dar nu se suprapun identic pe cele epicritice. Indiferent de mărime sau localizare, fiecare dintre aceste zone este extrem de sensibilă la stimulii termici, chimici sau mecanici.

Tabelul 1. *Clasificarea receptorilor cutanaţi mecanici, termici şi durerosi în funcţie de fibrele subţiri şi stimulii adecvaţi*

Receptorul	Stimulul adecvat
Mecanoreceptori cutanaţi	**Stimuli tactili nediscriminativi**
grup A-delta cu prag înalt	frecare, lovire uşoară, întindere, pişcătură
grup C cu prag înalt	
Termoreceptori cutanaţi	**Variaţia temperaturii**
pentru rece	reducerea treptată a temperaturii
pentru cald	creşterea treptată a temperaturii
Nociceptori cutanaţi	**Stimuli mecanici, termici şi/sau chimici**
Nociceptori mecanici	
grup A-delta	leziune tisulară mecanică
grup C	
Nociceptori termici	
nociceptori termici pentru temperaturi înalte A-delta	temperatură înaltă cu leziune tisulară
nociceptori termici pentru temperaturi scăzute A-delta şi C	temperatură scăzută cu lezare tisulară
Nociceptori chimici (C)	veninul de insecte, bradikinină, histamină
Nociceptori polimodali	căldură puternică/frig, leziune tisulară, substanţe chimice algogene

2.2.1. Nociceptorii cutanaţi

Receptorii cutanaţi pentru durere sunt reprezentaţi de **nociceptorii mecanici A-delta** şi **C**, care răspund la agresiunile de ordin mecanic ce au determinat leziuni tisulare. Adiţional, alţi receptori cutanaţi sunt capabili să recunoască unii stimuli supraliminali ca stimuli nocivi, această categorie incluzând **termo-, chemonociceptorii** şi **nociceptorii polimodali.**

Tactul nediscriminativ este rezultatul stimulării terminaţiilor nervoase libere care se comportă ca mecanoreceptori cu prag înalt. Aceşti receptori răspund la orice stimul puternic (frecare, apăsare, întinderea şi lovirea uşoară a pielii) care nu produce leziuni tisulare. Ei nu au activitate spontană şi, atunci când sunt excitaţi, descarcă susţinut pe toată durata stimulării.

Termoreceptorii non-nociceptivi se împart în receptori pentru cald (35-45 °C) şi pentru rece (17-35 °C). Modificările temperaturii mediului ambiant determină răspunsuri gradate

ale acestor receptori. Stimularea repetată determină **senzitizarea** receptorilor cu scăderea pragului şi amplificarea răspunsului la stimulare. Temperaturile mai mari de 45 °C sau mai mici de 17 °C care ard sau îngheaţă pielea produc descărcări cu frecvenţă înaltă în ambele tipuri de termonociceptori A-delta şi C.

Lezarea tisulară eliberează o serie de substanţe chimice (bradikinina, ionii de oxigen etc.) care activează terminaţiile nervoase libere ce se încadrează în clasa chemonociceptori, reprezentate de terminaţiile periferice ale fibrelor C.

2.2.2. Nociceptorii profunzi

Receptorii durerii din teritoriul proprioceptiv sunt reprezentaţi de fibrele aferente din de grupele III (slab mielinizate, A-delta) şi IV (nemielinizate, C) localizate în **muşchi, tendoane, fascii, structurile articulare, periost, pericondru** (7, 8). Întinderea excesivă sau contractura care urmează efortului intens şi prelungit activează nociceptorii din grupa III, în timp ce substanţele algogene eliberate după lezarea directă, ischemie sau inflamaţie activează nociceptorii din grupa IV (tabelul 2).

Tabelul 2. *Clasificarea nociceptorilor profunzi şi stimulii lor adecvaţi*

Receptor	Stimulul adecvat
Nociceptori musculari	**Mediază durerea musculară**
fibre aferente din grupa III	bradikinină, serotonină, ioni de potasiu, prostaglandine (PGE_2)
fibre aferente din grupa IV	bradikinină, serotonină, ioni de potasiu, prostaglandine (PGE_2)
Nociceptori articulari	**Mediază durerea articulară : artrita (?)**
fibre aferente din grupa III	inflamaţie (K^+, bradikinină), kaolin
fibre aferente din grupa IV	inflamaţie (K^+, bradikinină), kaolin

2.2.3. Nociceptorii viscerali

Receptorii durerii viscerale sunt fibre A-delta şi C diseminate în **pereţii viscerelor subepitelial, în corion şi tunica medie a vaselor, subseros sau intra-adventiceal**. Specificitatea submodală de activare este caracteristică sistemelor viscerale şi nu determină conştientizare. Stimulările cu intensitate crescută sunt percepute ca distensie, plenitudine sau tracţiune şi reprezintă o limită obiectivabilă dincolo de care stimularea ar putea fi dureroasă.

O categorie aparte de receptori viscerali o reprezintă receptorii fiziologici care pot fi **specifici** (baroreceptori, chemoreceptori, osmoreceptori), **nespecifici** (mecanoreceptorii din tractul respirator) şi **extraviscerali**, localizaţi de obicei în sistemul nervos (neuronii receptori din hipotalamus) (tabelul 3).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3. ***Clasificarea nociceptorilor viscerali și a receptorilor fiziologici și stimulii lor adecvați***

Receptori viscerosenzitivi	Stimulii adecvați
Nociceptori	**Mediază durerea viscerală**
Inimă	
fibre aferente A-delta și C	prostaglandine (PGE_2), ioni de hidrogen, bradikinină, ioni de potasiu, ischemia
Sistemul respirator	
receptori iritanți pulmonari (fibre A-delta)	gaze și aerosoli iritanți, stimuli mecanici
Tractul gastrointestinal	
mecanoreceptori ce se adaptează rapid, mecanoreceptori ce se adaptează lent, chemoreceptori (fibre A-delta și C)	iritarea mucoasei, distensie, contracție puternică, torsiune, tracțiune, inflamație
Tractul urogenital	
nociceptori polimodali (C)	stimuli mecanici intenși, hipertermie, substanțe chimice algogene
Receptori fiziologici	**Monitorizează starea fiziologică a viscerelor; mediază reflexe viscerale**
mecanoreceptori viscerali cu adaptare rapidă	mișcare, schimbarea bruscă a presiunii
mecanoreceptori viscerali cu adaptare lentă	întindere/tensiune
baroreceptori	creșterea sau scăderea presiunii arteriale
chemoreceptori	modificări în concentrația de oxigen, bioxid de carbon, ioni de hidrogen
osmoreceptori	modificarea osmolarității sanguine
receptori termici interni	modificarea temperaturii sângelui circulant

2.2.4. Senzitizarea periferică și hiperalgezia primară

Spre deosebire de corpusculii Meissner și celulele Merkel, nociceptorii dezvoltă un fenomen unic numit **senzitizare**. Acesta se manifestă prin scăderea pragului la durere și creșterea ratei descărcărilor la aplicarea stimulilor nocivi în câmpul lor receptor. Mecanismul senzitizării nociceptorilor nu este complet elucidat. Se consideră, totuși, că ar fi implicate substanțele transvazate din plasmă sau cele rezultate din distrugerea pielii. Ca rezultat al acestei sensibilități exagerate, zona afectată devine extrem de sensibilă la stimulii dureroși și pacientul suferă o percepție aberantă a stimulilor, numită **hiperalgezie** (răspuns exagerat la stimulii dureroși). Hiperlagezia poate fi **primară**, atunci când apare în zona pielii lezate și este consecința directă a senzitizării receptorilor, sau **secundară**, în zonele de la periferia leziunii, când sunt implicate releele spinale și supraspinale ale transmiterii durerii.

2.2.5. Senzitizarea centrală și hiperalgezia secundară

Senzitizarea nociceptorilor periferici produce o creștere a activității spontane în fibrele A-delta și C. Pe calea proceselor centrale ale acestor fibre, informația se transmite primului

releu de procesare a durerii din cornul dorsal, unde are loc un fenomen de recrutare a neuronilor principali ai câmpurilor receptoare învecinate, aferentaţi de la pielea neinteresată de leziunea iniţială. Similar, aceşti neuroni vor elabora răspunsuri de intensitate maximă la aplicarea unui stimul nenociv în câmpul lor receptor. Acest fenomen poartă numele de **senzitizare centrală** şi constă în transformarea activităţii bazale caracteristice sistemului, a neuronilor recrutaţi, într-una senzitizată, ceea ce are drept rezultat un *output* informaţional dureros central atunci când câmpul lor receptor este stimulat indiferent. Percepţia stimulilor nenocivi ca potenţiali provocatori de durere se numeşte **alodinie** şi poate fi rezultatul senzitizării unor relee succesive centrale.

2.3. Neuronul aferent periferic

2.3.1. Neuronul primar

Neuronii primari ai sistemului somatosenzitiv sunt localizaţi extranevraxial, la nivelul **ganglionului spinal** de pe traiectul rădăcinii posterioare a nervului rahidian, pentru sistemul anterolateral, şi la nivelul **ganglionilor de pe traiectul unor nervi cranieni**, pentru sistemul trigeminotalamic.

Ei prezintă particularităţi morfologice specifice recepţionării stimulilor protopatici şi transmiterii în sens aferent către primul releu intranevraxial situat în cornul dorsal al măduvei spinării sau în nucleul spinal al trigemenului.

Corpul neuronal este rotunjit, iar neurilema acestuia este indiferentă, fără zone sinaptice, învelită într-o teacă de mielină continuă care o izolează de restul populaţiilor neuronale. Dimensiunile somatice sunt direct proporţionale cu grosimea axonului, neuronii durerii care dau naştere fibrelor A-delta şi C fiind cei mai mici. Această particularitate reprezintă un criteriu de identificare a neuronilor nociceptori. Corpul neuronal emite o **prelungire unică** extrem de scurtă care se împarte în două ramuri : una periferică şi una centrală.

Prelungirea periferică intră în alcătuirea ramurilor nervilor spinali sau trigemen, glosofaringian şi vag şi se dirijează spre câmpurile receptoare cutanate, profunde şi viscerale având, de cele mai multe ori, lungimi semnificative (nervii splanhnici, nervul ischiadic) ilustrate de raportul cantitativ volum somatic / volum axonal, net în favoarea axonului (1/30.000). La nivelul câmpului receptor, prelungirea periferică se ramifică abundent sub forma terminaţiilor libere cu valoare receptoare intrinsecă. Această viziune corespunde imaginilor clasice de histologie care omologau prelungirea periferică a neuronului nociceptiv cu tufa dendritică a neuronilor intranevraxiali. Astăzi este demonstrat faptul că ea reprezintă partea periferică a **axonului aferent** al neuronilor din ganglionul spinal, fiind capabilă să genereze şi să conducă impulsul nervos. Proprietatea de generare a impulsului nervos se realizează la convergenţa fibrelor provenite din aceeaşi zonă receptoare, convergenţă care are calitatea de con axonal. Potenţialul de acţiune declanşat la acest nivel este condus non-decremental în sens centripet, de-a lungul întregului axon aferent, fără a suferi modificări care să poată fi atribuite corpului celular. Acesta îşi păstrează doar rolul trofic.

Prelungirea centrală, scurtă, a neuronului nociceptor se organizează după **principiul divergenţei**. Prima divergenţă se realizează la intrarea în nevrax. Axonii neuronilor din ganglionul spinal pătrund în măduvă prin tractul dorsolateral împărţindu-se într-o ramură ascendentă şi una descendentă, ambele intrând în alcătuirea mănunchiului lateral al rădăcinilor posterioare ale nervului spinal. Axonii neuronilor echivalenţi din ganglionii trigeminal,

Scanned with OKEN Scanner

inferior al glosofaringianului şi nodos al vagului pătrund în trunchiul cerebral la nivelul originilor superficiale ale nervilor cranieni respectivi şi se dispun superficial faţă de nucleul solitar şi nucleul spinal al nervului trigemen. Aici se bifurcă într-o ramură ascendentă şi una descendentă, formând tracturile nucleilor solitar şi trigeminal.

2.3.2. Caracterele funcţionale ale fibrelor A-delta şi C

Fibra nervoasă aferentă de tip A-delta sau C prezintă patru zone funcţionale: **partea periferică** a terminaţiilor nervoase libere, **zona de convergenţă** echivalentă conului axonal, **fibra periferică propriu-zisă** care ţine de la zona de convergenţă şi până la corpul neuronal şi **partea centrală** a fibrei, care începe la corpul neuronal şi pătrunde în nevrax până la primul releu de procesare.

Fibrele A-delta au o viteză de conducere de 5-30 m/s şi ele transportă senzaţii bine localizate în raport cu caracterul nediscriminativ al sensibilităţii proprioceptive. Acestea nu determină manifestări afective adiacente experienţei senzitive. Acul cu care neurologii testează funcţia sistemului anterolateral realizează tipul de stimulare care activează numai fibrele A-delta.

Fibrele C au o viteză de conducere de 0,5-2 m/s şi transmit senzaţiile cu localizare imprecisă, dar cu o componentă afectivă apreciabilă. Durerea vagă, surdă şi persistentă care urmează unei smulgeri musculare rezultă prin activarea fibrelor C.

Fibrele A-delta şi C constituie contingentul de fibre subţiri al rădăcinii posterioare a nervului spinal şi iau calea mănunchiului său lateral. Astăzi este demonstrat că o mică parte dintre ele pătrund în măduvă pe calea rădăcinii anterioare şi ele constituie substratul anatomic al revenirii durerii după rizotomia posterioară în scop paliativ.

2.4. Releul medular

2.4.1. Organizarea funcţională a cornului dorsal

Cornul dorsal reprezintă **partea aferentă a măduvei spinării**, zona spre care se îndreaptă axonii ce intră în structura rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali (fig. 1).

Fibrele A-delta şi C intră în măduva spinării prin mănunchiul lateral al rădăcinii posterioare a nervului spinal şi în tractul dorsolateral, se bifurcă în ramuri ascendente şi descendente care pătrund în cornul dorsal şi fac sinapsă cu neuronii releului medular al căilor care transmit durerea (10).

Cornul dorsal al măduvei spinării conţine două tipuri de neuroni.

Neuronii Golgi I, neuroni tract (T), intră în alcătuirea releului medular de procesare a informaţiei protopatice în cornul dorsal. *Output*-ul rezultat ia calea axonilor lungi ai acestor neuroni care constituie segmentul medular şi bulbomezencefalic al sistemului anterolateral.

Neuronii Golgi II sunt **interneuroni** care participă la realizarea unor microcircuite locale care definesc anatomic releul medular şi funcţional, procesează informaţia primită din periferie modificând-o extrem de variat, de la imprimarea caracterului medular de releu şi până la anularea transmiterii.

Scanned with OKEN Scanner

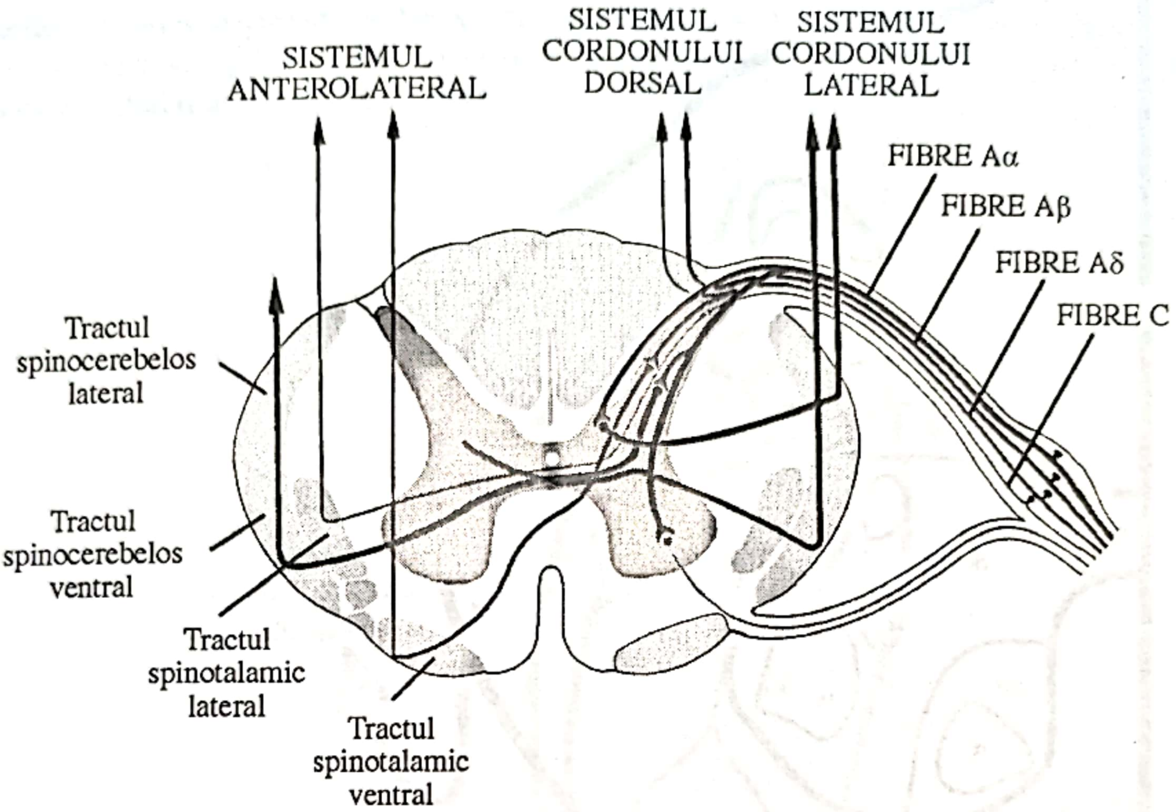


Figura 1. *Structura rădăcinii dorsale a nervului spinal (reprodus după Petrovanu I., Antohe D.Şt., Varlam H.,* Neuroanatomie clinică, *vol. 1,* Sistem nervos central, *Edit-Dan, Iaşi, 1996)*

La nivelul cornului dorsal, substanţa cenuşie are organizare laminară (fig. 2).

Lamina I se găseşte la periferia acestuia, imediat posterior faţă de tractul dorsolateral. Ea conţine cele două categorii de neuroni : Golgi I şi Golgi II. Neuronii Golgi I sunt neuroni fuziformi al căror ax longitudinal este orientat paralel cu periferia cornului dorsal. Din punct de vedere funcţional, ei sunt neuroni de releu, echivalenţi cu conceptul de **neuron senzitiv** al cornului dorsal. Aferenţele lor sunt reprezentate de fibrele A-delta ce aduc informaţii de la receptorii sensibilităţii exteroceptive protopatice, iar axonii formează partea neospinotalamică a sistemului anterolateral. În drumul lor ascendent, aceştia trimit colaterale în toate laminele cornului dorsal şi în coarnele ventrale de aceeaşi parte şi de partea opusă, care intră în structura arcurilor reflexe.

Lamina II conţine predominant neuroni Golgi II (interneuroni). Aceştia au rol modulator şi realizează microcircuite locale care asigură funcţionalitatea primului nivel de informaţie aferentă (*input*-ul medular), conferind acesteia o anumită specificitate. 25% dintre aceştia sunt neuroni inhibitori (GABA-egici, glicinergici, opioidergici).

Laminele III şi IV constituie nucleul propriu al capului cornului dorsal care primeşte *input*-ul non-nociceptiv. Axonii acestor neuroni formează componentele tactilă şi termică ale sistemului anterolateral. În drumul lor spre talamus, ei lasă colaterale în formaţia reticulată a trunchiului cerebral şi în hipotalamus.

Laminele V şi VI conţin neuroni Golgi I, dintre care unii constituie releu în sistemele anterolateral şi neospinocerebelos, iar alţii intră în structura sistemului analgezic medular.

Scanned with OKEN Scanner

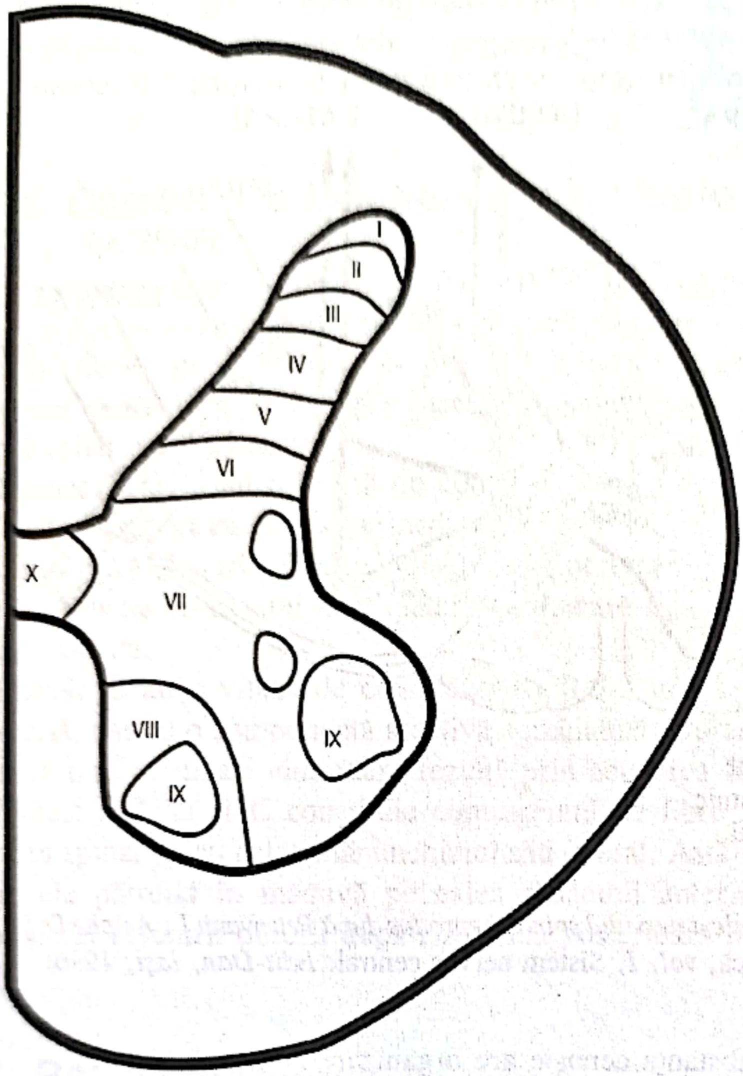


Figura 2. *Organizarea laminară a substanţei cenuşii a măduvei spinării (modificat după Petrovanu I., Antohe D.Şt., Varlam H.,* Neuroanatomie clinică, *vol. 1,* Sistem nervos central, *Edit-Dan, Iaşi, 1996)*

2.4.2. Sistemul analgezic medular

Transmiterea informaţiei senzitive de la periferie spre scoarţa cerebrală se realizează prin sisteme aferente care ating maxima complexitate la om. Orice sistem aferent se caracterizează prin existenţa unor **relee de procesare a informaţiei**, interconectate în sens aferent prin căi nervoase. Complexitatea procesării informaţiei în centrii superiori depinde de numărul releelor dispuse de-a lungul sistemului. Localizarea releelor în centrii nervoşi se bazează pe demonstrarea prezenţei unor neurotransmiţători putativi şi mesageri secunzi. Prezenţa **substanţei P, glutamatului, oxidului nitric** şi a **substanţelor opioizi endogeni** poate indica prezenţa unui releu de procesare a durerii. Cel mai bine cunoscut este releul cornului dorsal al măduvei spinării, care funcţionează pe principiul inhibiţiei presinaptice realizată de neuronii opioidergici din substanţa gelatinoasă sau lamina II (fig. 3). Aceşti

neuroni sunt activaţi de *input*-ul periferic nociceptiv al fibrelor A-delta şi C, de *input*-ul periferic non-nociceptiv al fibrelor A-alfa şi A-beta şi de variate *input*-uri centrale. Procesarea informaţiei nociceptive are loc în microcircuitele cornului dorsal, iar *output*-ul va urma calea sistemului anterolateral (fig. 4).

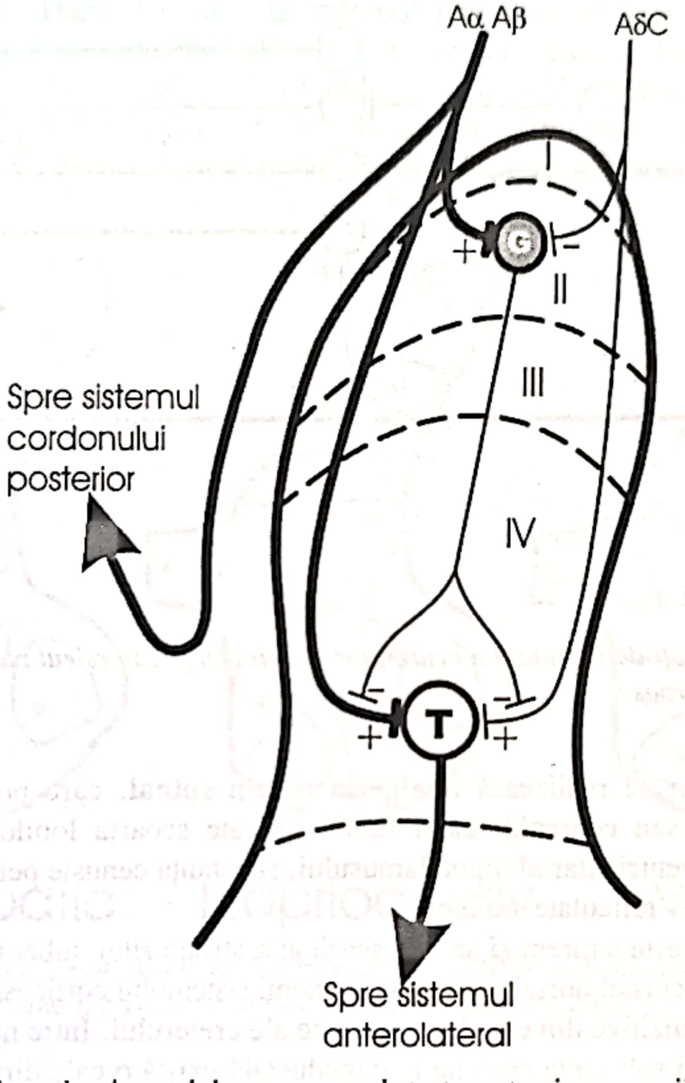


Figura 3. *Sistemul analgezic medular are ca substrat anatomic neuronii G ai laminei II, neuronii T ai laminei IV, care primesc din periferie impulsuri pe calea fibrelor groase A-beta şi subţiri A-delta şi C. Fibrele groase stabilesc sinapse facilitante atât cu neuronii G, cât şi cu neuronii T, în timp ce fibrele subţiri stabilesc contacte sinaptice inhibitorii cu neuronii G şi facilitante cu neuronii T. Neuronul G contactează presinaptic atât colateralele groase A-beta, cât şi pe cele subţiri A-delta. Stimularea nociceptivă a fibrelor groase excită neuronii T, mesajul periferic este transmis ascendent şi perceput ca durere acută. În acelaşi timp are loc şi stimularea neuronilor G, care inhibă presinaptic conducerea impulsului nervos prin fibrele groase închizând* **ecluza de control** *şi perceperea durerii este suprimată. Acelaşi stimul, transmis lent pe calea fibrelor subţiri cu viteză mică de conducere, găseşte poarta închisă, dar inhibă neuronii G, astfel că, prin inhibiţia inhibitorului este facilitată trecerea impulsului nervos determinat de stimulul algogen. O nouă stimulare indiferentă (presiune, vibraţie) a fibrelor groase va închide prin acelaşi mecanism poarta de control, realizând analgezia medulară (reprodus după Petrovanu I., Antohe D.Şt., Varlam H.,* Neuroanatomie clinică, *vol. 1,* Sistem nervos central, *Edit-Dan, Iaşi, 1996)*

Scanned with OKEN Scanner

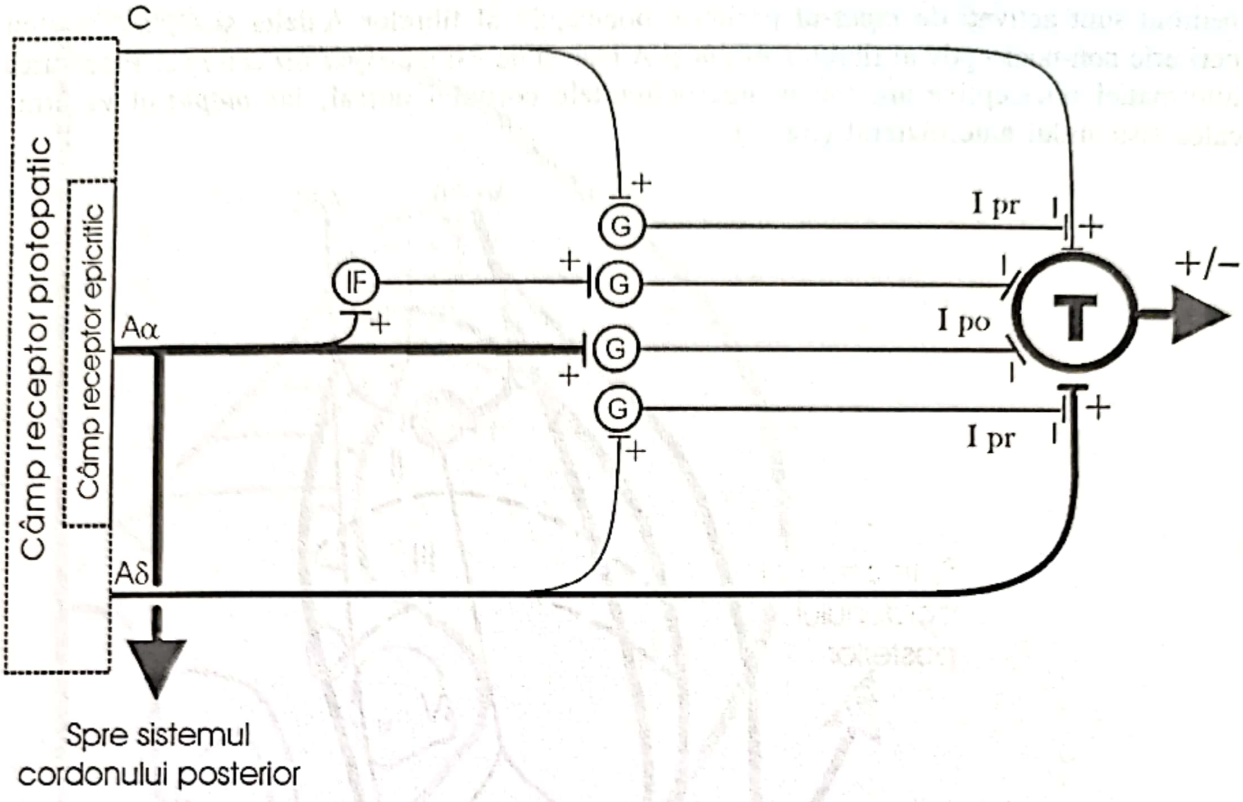


Figura 4. *Modalităţi de recrutare a neuronilor G opioidergici în releul medular de procesare a informaţiei dureroase*

În releul medular se realizează **analgezia de tip spinal**, care poate fi stimulată prin **excitare periferică** sau **centrală**, când sunt implicate scoarţa lobilor parietal, frontal şi limbic, nucleul periventricular al hipotalamusului, substanţa cenuşie periapeductală şi nucleii rafeului ai substanţei reticulate bulbare.

Input-ul cortical este suprem şi se adresează atât structurilor subcorticale enumerate, cât şi direct releului din cornul dorsal, 40% dintre axonii sistemului corticospinal având funcţie de control al releelor senzitive din etajele subiacente ale creierului. Între nucleul periventricular al hipotalamusului şi substanţa cenuşie periapeductală există o cale directă, enkefalinergică.

Substanţa cenuşie periapeductală activează neuronii serotoninergici ai nucleului *raphe magnus*, direct sau prin intermediul unor relee în formaţia reticulată a trunchiului cerebral. Serotonina, neurotensina, somatostatina şi glutamatul au fost identificate în aceste structuri polisinaptice. Axonii serotoninergici ai structurilor reticulate bulbopontine, în special cele din nucleul *raphe magnus*, activează neuronii enkefalinergici care suprimă transmiterea durerii spre sistemul anterolateral prin inhibiţie pre- şi postsinaptică. Sunt descrise fibre directe hipotalamospinale care conectează neuronii cornului dorsal, fibre care se activează o dată cu apariţia semnalului nociceptiv.

Analgezia stimulată produsă în releul cornului dorsal implică deci stimularea electrică a structurilor centrale, stimularea mecanică a tegumentelor prin diferite tehnici de fizioterapie (acupunctură) sau administrarea opiaceelor care activează substanţa cenuşie periventriculară şi periapeductală.

2.4.3. Topografia releului medular

Tehnicile moderne de marcare a traseelor nervoase au putut pune în evidență implicarea parcelară a cornului dorsal în procesarea informației dureroase. De exemplu, după injectarea peroxidazei de hrean în teritoriul cutanat markerul se regăsește uniform în laminele I-IV ale cornului dorsal (3, 4). După injectarea în teritoriul proprioceptiv, peroxidaza de hrean se localizează în lamina I și zona medială a bazei cornului dorsal. În fine, injectarea în teritoriile viscerale marchează slab lamina I, selectiv lamina V și substanța fundamentală a măduvei spinării, inclusv lamina X. Examinând schemele din figura 5 se poate constata suprapunerea celor trei relee, cel puțin pentru lamina I și coincidența parțială în laminele IV-VII (13).

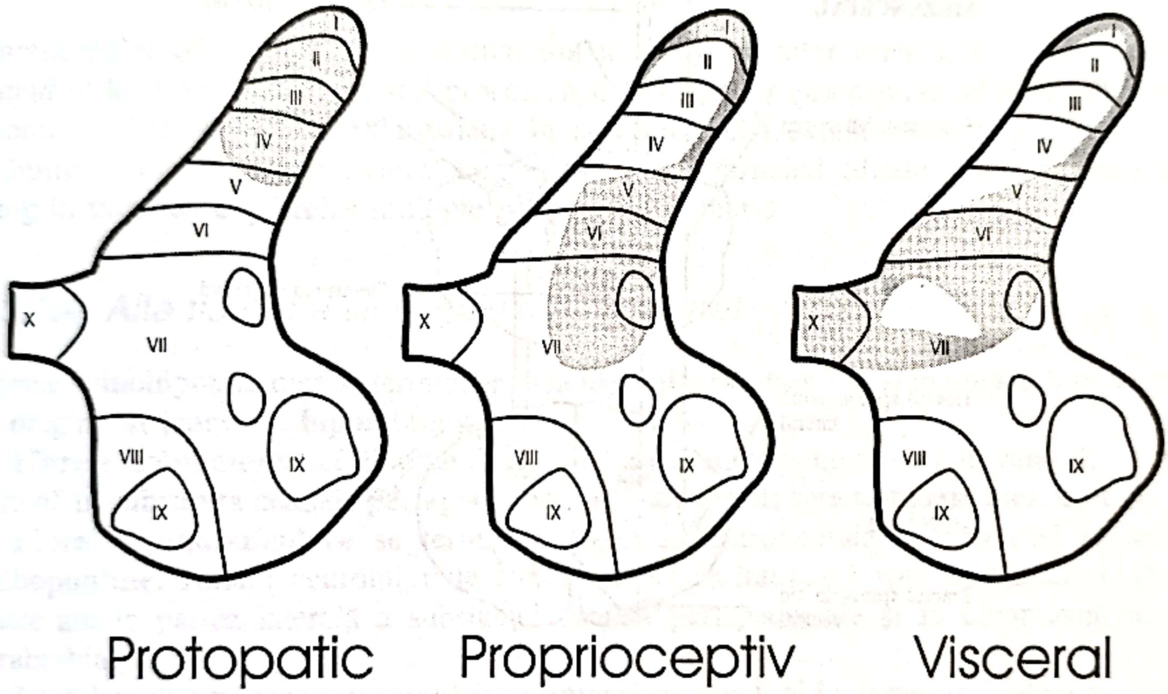


Figura 5. *Topografia releelor medulare de procesare a durerii (modificat după Ter Horst G.J.,* The Nervous System and the Heart, *Humana Press, New Jersey, 2000, pp. 303-331)*

2.5. Căile de transmitere a durerii

2.5.1. Sistemul anterolateral

2.5.1.1. Generalități

Sistemul anterolateral este o structură heterogenă situată în zona periferică a cordonului anterolateral al măduvei spinării, centrată de rădăcina anterioară a nervului spinal, care include **fibre spinotalamice, spinohipotalamice, spinomezencefalice, spinoreticulare și spinobulbare.**

Clasic, sistemul anterolateral este alcătuit din **tracturile spinotalamice, ventral,** care conduce numai sensibilitatea tactilă protopatică și **lateral,** care conduce selectiv durerea și informația termică (fig. 6).

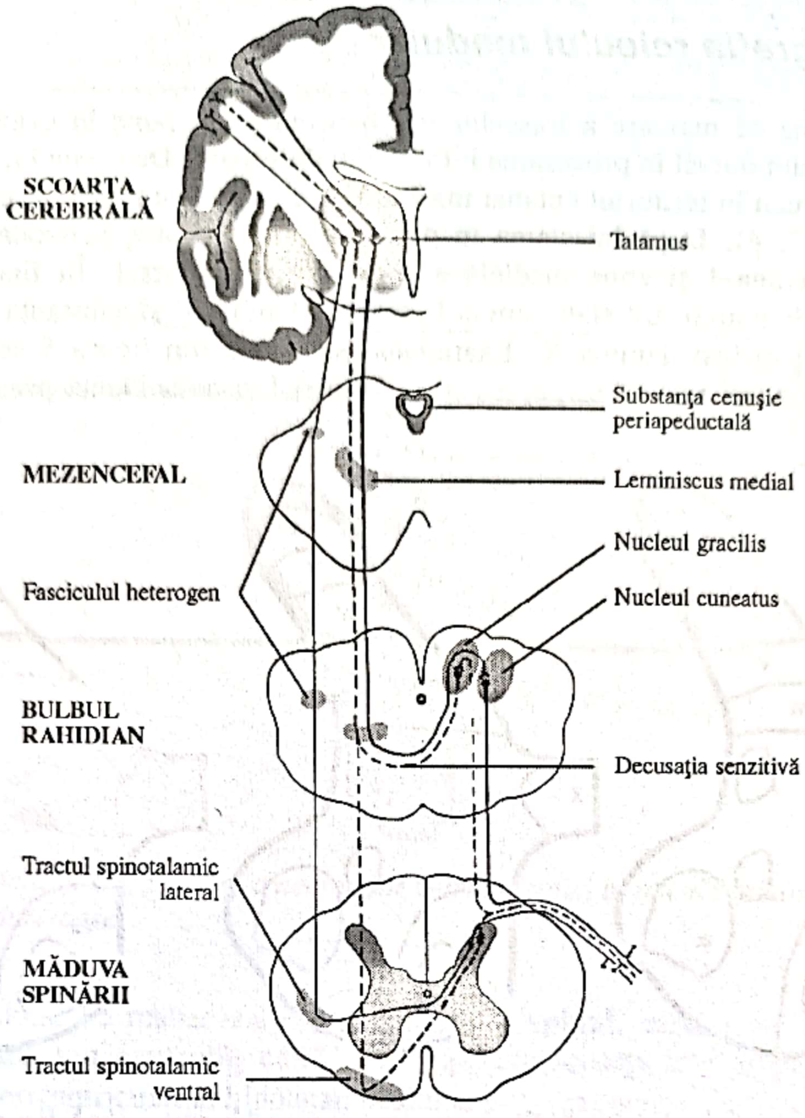


Figura 6. *Topografia tracturilor spinotalamice (reprodus după Petrovanu I., Antohe D.Șt., Varlam H.,* Neuroanatomie clinică. *vol. 1,* Sistem nervos central, *Edit-Dan, Iași, 1996)*

Concepte moderne afirmă că, exceptând fibre spinotectale și spino-olivare nerelevante, toți axonii care intră în alcătuirea sistemului anterolateral conduc în principal durerea pe căi directe sau indirecte, celelalte modalități senzitive, respectiv temperatura și tactul fiind situate la periferia senzației dureroase.

Sistemul anterolateral are organizare somatotopică respectând **legea excentricității fibrelor lungi**. În **măduva spinării**, axonii cu originea în segmentele coccigiene și sacrate au poziție superficială dorsolaterală, iar cei proveniți din segmentele mai rostrale se dispun într-o succesiune ordonată ventromedială. În **bulbul rahidian**, fibrele sistemului anterolateral își păstrează poziția superficială, anterior nucleului spinal al nervului trigemen și posterolateral față de oliva inferioară, la distanță de lemniscusul median. La **joncțiunea pontomezencefalică** acestea se deplasează posterolateral alăturându-se marginii mediale a sistemului anterolateral, raporturi care se mențin până în talamus.

De-a lungul trunchiului cerebral, volumul sistemului anterolateral scade, deoarece fibrele tractului paleospinotalamic rămân și se termină la diferite niveluri ale formației reticulate, cele ale tractului spinomezencefalic în substanța cenușie periapeductală, iar cele spinotectale în laminele profunde ale coliculului superior și în pretectumul ventral.

2.5.1.2. Tractul neospinotalamic

Tractul neospinotalamic este format din axonii neuronilor tract ai laminei I. *Output*-ul lor reprezintă rezultatul procesării informaţiei proprioceptive aduse de fibrele A-delta. Majoritatea acestor fibre încrucişează linia mediană la nivelul comisurii albe a măduvei spinării, dar există şi fibre homolaterale care intră în sistemul anterolateral de aceeaşi parte. Releul talamic se găseşte în **nucleul ventral posterolateral (VPL), nucleul talamic posterior** şi **nucleii intralaminari**.

2.5.1.3. Tractul paleospinotalamic

Tractul paleospinotalamic este format din axonii neuronilor tract ai laminelor V-VIII. *Output*-ul lor reprezintă rezultatul procesării informaţiei proprioceptive aduse de fibrele C. Axonii lor încrucişează linia mediană în comisura albă a măduvei spinării şi intră în alcătuirea sistemului anterolateral de partea opusă, formând fibrele spinoreticulare care ajung în **talamus** după relee multiple în trunchiul cerebral.

2.5.1.4. Alte fibre ale sistemului anterolateral

Fibrele spinohipotalamice se termină în **aria hipotalamică laterală** şi în **nucleii hipotalamici de origine ai tractului hipotalamospinal**.

Fibrele spinomezencefalice se împart în două mănunchiuri: unul ventral, care se termină în **substanţa cenuşie periapeductală**, şi unul dorsal, spre **tectumul mezencefalic** (9).

Fibrele spinoreticulare se termină în partea ventrolaterală a **formaţiei reticulate bulbopontine**. Axonii neuronilor de la acest nivel se îndreaptă spre hipotalamus, lăsând colaterale în partea laterală a substanţei cenuşii periapeductale şi în complexul nuclear parabrahial lateral.

Fibrele spinosolitare se termină în **subnucleii centrali** şi în partea medială a **nucleului solitar**.

Fibrele spinobulbare fac sinapsă în **nucleul *raphe magnus***, dar şi în **oliva bulbară**.

2.5.2. Sistemul trigeminotalamic

Neuronii primari se găsesc în **ganglionul trigeminal, ganglionul geniculat** şi **ganglionii superiori ai nervilor glosofaringian şi vag**. Nervul trigemen inervează tegumentul feţei şi toate structurile profunde ale capului, inclusiv articulaţia temporomandibulară, dinţii, parodonţiul şi meningele. Nociceptorii, reprezentaţi de fibrele A-delta şi C, sunt mai numeroşi în pulpa dentară şi în canaliculele dentinei, în cornee, în meningele bazei craniului şi în „zonele 0” ale tegumentelor feţei (vârful nasului, zona periorală). Axonii aferenţi A-delta şi C aparţin contingentului de neuroni mici ai ganglionului trigeminal care iau calea rădăcinii senzitive a nervului. La intrarea în punte ei trimit colaterale ascendente către nucleul principal şi se inflectează caudal spre **nucleul spinal** al trigemenului, formând pe partea sa posterolaterală **tractul nucleului spinal** al nervului trigemen. Acesta este marcat pe faţa laterală a bulbului rahidian de **tuberculul trigeminal**, punct de reper pentru tractotomia care se practică pentru întreruperea durerii faciale. Fibrele tractului se termină somatotopic în nucleul spinal al trigemenului, dermatoamele feţei, strict delimitate periferic,

fiind clar reprezentate în nucleu. Nucleul spinal al trigemenului este alcătuit din *pars caudalis, pars interpolaris* şi *pars oralis. Pars caudalis* se extinde distal până în segmentele cervicale C2-C3, corespunde zonei periferice a cornului dorsal al măduvei spinării şi are, ca şi acesta, organizare laminară. Populaţiile neuronale sunt dispuse într-o **zonă magnocelulară** situată în continuarea laminelor III şi IV ale cornului dorsal şi în **zona gelatinoasă** care se continuă cu lamina II. Releul trigeminal de procesare a durerii primeşte *input*-ul din teritoriile feţei după o somatotopie extrem de precisă. *Output*-ul ia calea axonilor neuronilor zonei magnocelulare care se adaugă feţei posterioare a lemniscusului medial, lasă colaterale în formaţia reticulată, în special în complexul nuclear parabrahial, şi se termină în **nucleii ventral posteromedial, posterior şi intralaminari ai talamusului**. Fibrele provenite din nucleul spinal al trigemenului se termină în zona periferică a nucleului ventral posteromedial, dar, spre deosebire de cel ventral posterolateral, aici nu s-au putut identifica tipurile de neuroni ale acestuia.

Fibrele spinotalamice se proiectează direct în **nucleul ventral posterolateral**, în **grupul nuclear posterior** şi în **nucleii intralaminari** ai talamusului. De-a lungul traiectului ascendent spre talamus, aceşti axoni lasă colaterale în formaţia reticulată a trunchiului cerebral. Colateralizarea axonilor spinotalamici depinde de lamina medulară de origine a releului din cornul dorsal.

2.5.3. Fasciculul spinocervicotalamic

Fasciculul spinocervicotalamic reprezintă o structură particulară care ajunge la talamus pe calea sistemului lemniscal. El îşi are originea în neuronii tract ai capului cornului dorsal (laminele II şi IV). Axonii acestor neuroni iau calea cordonului lateral de aceeaşi parte unde se termină în **nucleul cervical lateral** (C1-C2), care reprezintă extremitatea distală a nucleului cuneat accesor. Aici se găseşte **releul medular secundar de procesare a durerii**, particularitate funcţională a fasciculului spinocervicotalamic. Axonii acestor neuroni iau calea sistemului cordonului posterior, se încrucişează la nivelul joncţiunii spinobulbare şi ajung la talamus împreună cu lemniscusul medial. Tractul spinocervicotalamic reprezintă o cale secundară şi neesenţială de transmitere a durerii, a cărei prezenţă poate explica menţinerea unor manifestări nociceptive în cazul lezării sistemului anterolateral sau reapariţia durerii după cordotomia anterolaterală.

2.5.4. Căile extratalamice

Căile extratalamice de transmitere a durerii sunt reprezentate de **fibrele spinohipotalamice**. Acestea pot fi directe şi iau calea sistemului anterolateral sau indirecte, cu originea în structuri variate ale trunchiului cerebral. Releul hipotalamic este reprezentat de substanţa cenuşie subependimară a ventriculului III cerebral şi în special de aria hipotalamică laterală. *Output*-ul procesării hipotalamice a informaţiei nociceptive se dirijează către nucleul amigdalian, cortexul cingular, cortexul medial orbitofrontal şi insular, constituind baza răspunsurilor emoţionale şi autonome la stimulii dureroşi.

2.5.5. Căile durerii viscerale

Fibrele A-delta şi C care culeg impulsurile dureroase din pereţii viscerali sunt axoni periferici ai neuronilor din ganglionul spinal (T2-L2), ganglionul inferior al glosofaringianului

şi nodos al vagului. Aceşti axoni intră în alcătuirea nervilor splanhnici pelvini, abdominali şi toracali şi a nervului vag reprezentând 40% şi, respectiv, 90% dintre fibrele acestora. Funcţional, nu există o segregare a sensibilităţii viscerale într-o componentă aferentă simpatică şi alta aferentă parasimpatică. Informaţia primită de la receptorii fiziologici ia preferenţial calea nervilor parasimpatici, în timp ce informaţia dureroasă este condusă mai ales, dar nu exclusiv, de nervii simpatici (14).

Axonii centrali pătrund în măduva spinării prin mănunchiul lateral al rădăcinii dorsale a nervului spinal şi fac sinapsă fie în laminele I şi V, fie în lamina VII a substanţei fundamentale.

După procesarea în releul medular specific, *output*-ul laminelor I şi V ia calea sistemului anterolateral, iar cel al substanţei fundamentale ia calea spinoreticulohipotalamică cu relee secundare importante în regiunea ventrolaterală a bulbului, partea ventromedială a substanţei cenuşii periapeductale şi complexul nuclear parabrahial (13). Axonii releului hipotalamic şi ai releelor secundare se proiectează în cortexul limbic orbitofrontal şi cingular (fig. 7).

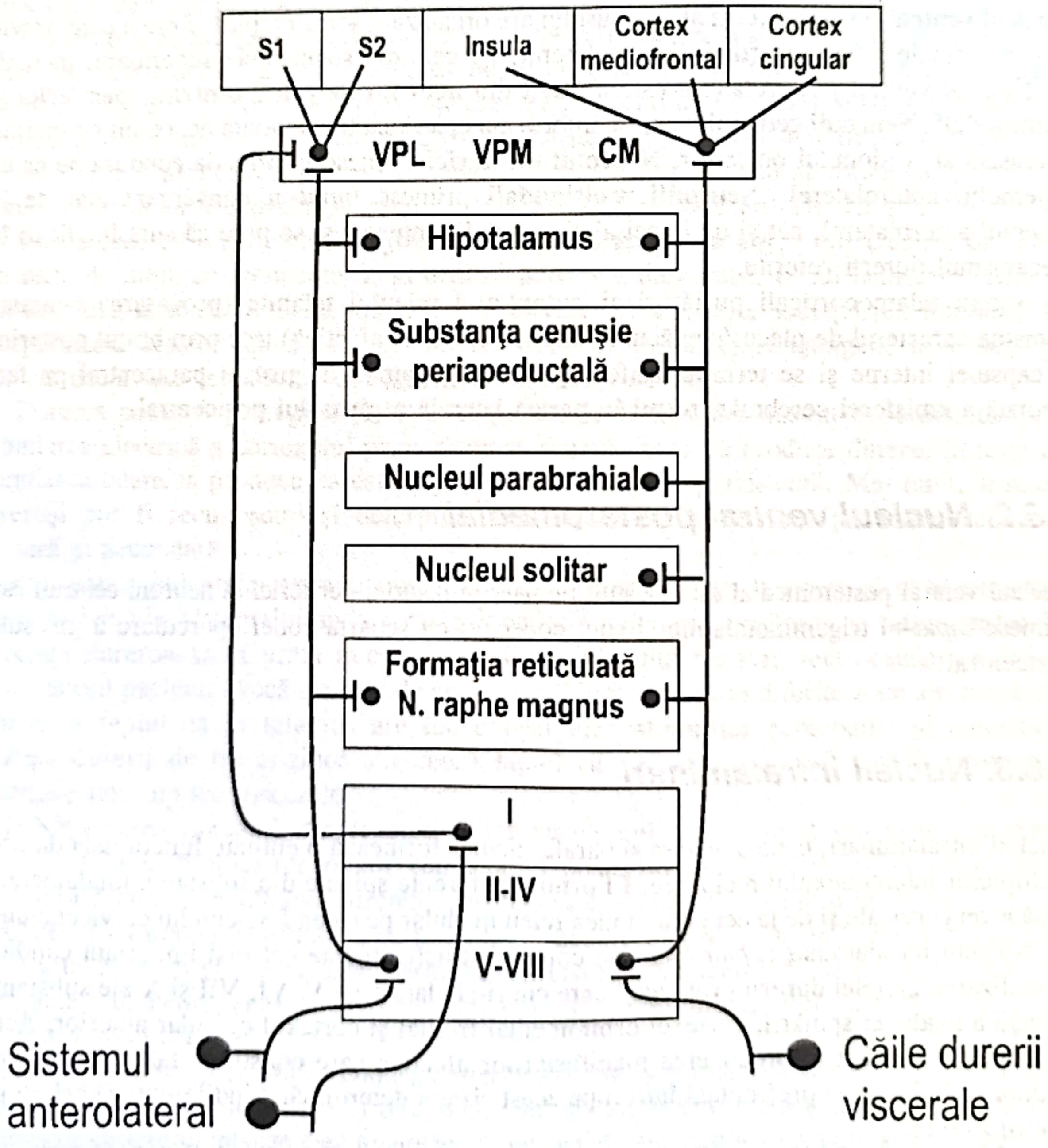


Figura 7. *Căile de conducere a durerii viscerale*

2.6. Releul talamic

În drumul său spre talamus, sistemul anterolateral trimite un număr mare de colaterale spre ţinte extrem de diferite faţă de finalitatea axonilor principali.

La rândul lor, acestea contactează **nucleii intralaminari** şi pe cei ai **grupului posterior al talamusului**. Nucleii intralaminari proiectează în corpul striat şi arii extinse ale scoarţei cerebrale, iar cei posteriori – în cortexul senzitiv secundar şi retroinsular, asigurând activarea **sistemului de alertă** la stimulii dureroşi.

2.6.1. Nucleul ventral posterolateral

Nucleul ventral posterolateral al talamusului are organizare somatotopică, fibrele care provin din segmentele inferioare fiind dispuse lateral, iar cele din segmentele superioare, medial.

Nucleul ventral posterolateral este alcătuit din **neuroni de releu centrali, periferici** şi **multinodali**. **Neuronii centrali** primesc informaţia epicritică transportată de axonii sistemului lemniscal al cordonului posterior. **Neuronii periferici** primesc informaţia condusă pe calea sistemului anterolateral. **Neuronii multinodali** primesc *input*-ul convergent atât de la sistemul anterolateral, cât şi de la cei ai sistemului lemniscal şi se pare că sunt implicaţi în mecanismul durerii referite.

Axonii talamocorticali purtători ai *output*-ului releului talamic (procesarea talamică imprimă caracterul de plăcut/neplăcut şi implică culoarea afectivă) trec prin braţul posterior al capsulei interne şi se termină astfel: piciorul şi gamba în girusul paracentral pe faţa medială a emisferei cerebrale, restul în partea laterală a girusului postcentral.

2.6.2. Nucleul ventral posteromedial

Nucleul ventral posteromedial este alcătuit numai din neuroni periferici şi neuroni centrali care primesc *input*-ul trigeminotalamic şi sunt conectaţi cu scoarţa zonei operculare a girusului postcentral.

2.6.3. Nucleii intralaminari

Nucleii intralaminari, centromedian şi parafascicular formează o entitate funcţională datorită multiplelor interconexiuni reciproce. Ei primesc aferenţe spinale din substanţa fundamentală a măduvei cervicale şi de la cel de-al doilea releu medular pe calea fasciculului cervicotalamic.

Nucleul intralaminar *submedius* este considerat actualmente cel mai important candidat în realizarea „reţelei durerii profunde" care cuprinde laminele V, VI, VII şi X ale substanţei cenuşii a măduvei spinării, cortexul orbitomedial frontal şi cortexul cingular anterior. Acest sistem este implicat în producerea manifestărilor afective care constituie tabloul suferinţei la durere. Lobotomia prefrontală întrerupe acest sistem determinând indiferenţa şi asimbolia pentru durere.

Scanned with OKEN Scanner

2.6.4. Nucleii posteriori

Nucleii grupului nuclear posterior al talamusului se proiectează somatotopic în partea posterioară a ariei somestezice secundare începând din girusul paracentral.

2.7. Cortexul cerebral al durerii

2.7.1. Localizări corticale

Excitarea electrică a scoarţei cerebrale nu produce durere, deşi în unele experimente bolnavii invocă trăirea unor evenimente dureroase.

Cu toate acestea, scoarţa cerebrală reprezintă **ultimul releu** de procesare a informaţiei dureroase, contribuţia sa decisivă constând în **conştientizarea durerii**. Este demonstrată implicarea în acest proces a cortexului pre- şi postcentral, temporal superior, insular şi retroinsular, medio-orbitofrontal şi cingular. Observaţiile provin atât din stimularea din cursul intervenţiilor neurochirurgicale, cât, mai ales, din patologia neurologică. Astfel, în cazul accidentelor vasculare pe ramurile **arterelor cerebrale anterioară** şi **mijlocie**, se produce pierderea sensibilităţii în **jumătatea controlaterală a corpului**. După o oarecare perioadă de timp, se recuperează, în ordine, percepţia dureroasă, tactul nediscriminativ şi sensibilitatea termică. Aceasta indică faptul că alte arii corticale sunt parţial implicate în recepţionarea acestor tipuri de sensibilitate, *input*-ul proprioceptiv ajungând la scoarţă pe alte căi decât cele lemniscale sau ale sistemului anterolateral.

Durerea poate fi percepută şi la **nivel subcortical**, fapt demonstrat experimental prin stimularea electrică a cortexului primar somatosenzitiv care nu produce durere, în timp ce stimularea talamică produce parestezii şi senzaţia de durere persistentă. Mai mult, stimulii dureroşi pot fi recunoscuţi şi determină suferinţă, în absenţa scoarţei somatosenzitive primară şi secundară.

Rezultatele chirurgiei stereotaxice pentru tratamentul durerii cronice şi al afecţiunilor degenerative ale sistemului motor au evidenţiat implicarea profundă a **talamusului** în percepţia dureroasă. În urma microstimulării complexului nuclear ventrocaudal (VPM şi VPL), aceşti pacienţi evocă senzaţii de apăsare, căldură, arsură în diferite zone ale corpului, cofirmând faptul că în talamus are loc convergenţa stimulilor protopatici şi epicritici. Apariţia durerii de tip anginos sugerează faptul că pe aceşti neuroni nodali converg şi aferenţele nociceptive viscerale.

Deaferentarea rezultată din lezarea căilor sistemului anterolateral sau prin extirparea chirurgicală a unei zone receptoare (amputaţie) poate produce modificări ale plasticităţii neuronilor talamici, rezultând durerea cronică sau senzaţia de „membru-fantomă".

Durerea nu trebuie confundată cu nocicepţia, deoarece durerea poate fi experimentată *în absenţa* nocicepţiei şi invers. Deci termenii **durere non-nociceptivă** (de exemplu, durerea psihogenă sau neurogenă) şi **durere nociceptivă** (de exemplu, durerea din inflamaţie) exprimă noţiuni diferite.

Actualmente se apreciază activitatea creierului ca un sistem de realitate virtuală care poate acţiona atât independent, cât şi în relaţie cu mediul extern sau intern (Jones, 1997). Pentru demonstrarea acestei ipoteze s-au imaginat tehnici sofisticate, neinvazive, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională (FMRI),

Scanned with OKEN Scanner

determinări ce pot urmări modificările corticale ce se petrec în secunde sau minute. Astfel, s-au putut delimita diferitele componente ale senzației dureroase în diverse zone ale cortexului.

În urma acestor cercetări, s-a sugerat că sistemul de durere medială procesează durerea cronică, iar cel lateral, durerea acută, între aceste sisteme existând numeroase interferențe la nivel subcortical (Jones, 1997). Nu s-a putut pune în evidență cu nici una dintre metodele utilizate vreun „centru al durerii", ceea ce constituie un argument în favoarea teoriei lui Melzack privitoare la existența unei rețele (neuromatrix) corticale și subcorticale implicate în realizarea senzației de durere. Argumente în favoarea ipotezei mai sus menționate au fost aduse și prin metoda „grilajului termal", grilaj în care barele reci și calde alternează, dând iluzia de durere chiar dacă temperatura barelor nu atinge pragul nociceptiv.

2.7.2. Sisteme de control al durerii

Sistemele de control al durerii sunt reprezentate de variate căi descendente cu originea în scoarța cerebrală sau/și în structuri subcorticale, diencefalice sau ale trunchiului cerebral. Aceste sisteme sunt capabile să moduleze descărcările neuronilor nociceptivi și sunt extrem de sensibile la opiacee, realizând analgezia centrală farmacologică.

Sistemul corticospinal este, clasic, considerat ca principala cale motorie descendentă. Studii recente au arătat că 40% dintre fibrele tractului corticospinal lateral se termină pe interneuronii G opioidergici ai laminelor I și V, activând astfel sistemul analgezic medular. Cotingentul corticobulbar conține și el fibre destinate releelor secundare din nucleul solitar sau din nucleii rafeului.

Output-ul cortical modulează, de asemenea, releele din hipotalamus și din trunchiul cerebral prin căi multisinaptice și multineuronale.

Hipotalamusul, prin tractul hipotalamospinal, activează direct și precoce releul medular de procesare a informației dureroase, în sensul instalării analgeziei medulare.

Substanța cenușie periventriculară a hipotalamusului comunică direct cu substanța cenușie periapeductală a mezencefalului printr-un tract enkefalinergic.

Substanța cenușie periapeductală conectează excitator neuronii serotoninergici ai nucleului *raphe magnus* bulbar direct sau după sinapse repetate în formația reticulată pontobulbară.

Axonii neuronilor serotoninergici din nucleul *raphe magnus* se termină pe neuronii enkefalinergici din laminele II și III ale *pars caudalis* a nucleului spinal al trigemenului și ale cornului dorsal medular, stimulând declanșarea analgeziei medulare.

În concluzie, recepționarea și procesarea informației nociceptive se realizează în **relee succesive** dispuse la niveluri ierarhice din ce în ce mai complexe ale nevraxului, alcătuind un sistem funcțional a cărui existență este indispensabilă vieții. **Bucle complexe corticosub-corticospinale** de retrocontrol conferă acestui sistem organizarea funcțională tipic umană (6).

Bibliografie

1. Beitz, A.J. – *Periaqueductal Gray Matter in the Rat Nervous System*, Academic, San Diego, 1995, pp. 173-182.
2. Carstens, E., Trevino, D. – „Anatomical and physiological properties of ipsilaterally projecting spinothalamic neurons in the second cervical segment of the cat's spinal cord", *J. Comp. Neurol.*, 1978, 182, pp. 167-184.

3. Carstens, E., Trevino, D. – „Laminar origins of spinothalamic projections in the cat as determined by the retrograde transport of horseradish peroxidase", *J. Comp. Neurol.*, 1978, 182, pp. 161-165.

4. Cervero, F., Connell, L.A. – „Distribution of somatic and visceral primary afferent fibres within the thoracic spinal cord", *J. Comp. Neurol.*, 1984, 230, pp. 88-98.

5. Florence, S., Wall, J., Kaas, J. – „Central projections from the skin of the hand in squirrel monkeys", *J. Comp. Neurol.*, 1991, 311, pp. 563-578.

6. Haines, D. – *Fundamental Neuroscience*, Churchill Livingstone, New York, 1997.

7. Hathaway, C., Hu, J., Bereiter, D. – „Distribuiton of Fos-like immunoreactivity in the caudal brainstem of the rat following noxious chemical stimulation of the temporomandibular joint", *J. Comp. Neurol.*, 1995, 356, pp. 444-456.

8. Kaube, H., Keay, K.A., Hoskin, K.L., Bandler, R., Goadsby, P.J. – „Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat", *Brain. Res.*, 1993, 629, pp. 95-102.

9. Lanteri-Minet, M., Weil-Fugazza, J., DePommery, J., Menetrey, D. – „Hindbrain structures involved in pain processing as revealed by the expression of c-Fos and other immediate early gene proteins", *Neurosci.*, 1994, 58, pp. 287-298.

10. Nyberg, G., Blomqvist, A. – „The somatotopic organization of forelimb cutaneous nerves in the brachial dorsal horn : An anatomical study in the cat", *J. Comp. Neurol.*,1985, 242, pp. 28-39.

11. Person, R.J. – „Somatic and vagal afferent convergence on solitary tract neurons in cat : electrophysiological characteristics", *Neurosci.*, 1989, 30, pp. 283-295.

12. Petrovanu, I., Antohe, D.Şt., Varlam, H. – *Neuroanatomie clinică*, vol. 1, *Sistem nervos central*, Edit. Dan, Iaşi, 1996.

13. Ter Horst, G.J. – *The Nervous System and the Heart*, Humana Press, New Jersey, 2000, pp. 303-331.

14. Traub, R., Lim, F., Sengupta, J., Meller, S., Gebhart, G. – „Noxious distension of viscera results in differential c-Fos expression in second order sensory neurons receiving sympathetic or parasympathetic input", *Neurosci. Lett.*, 1994, 180, pp. 71-75.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

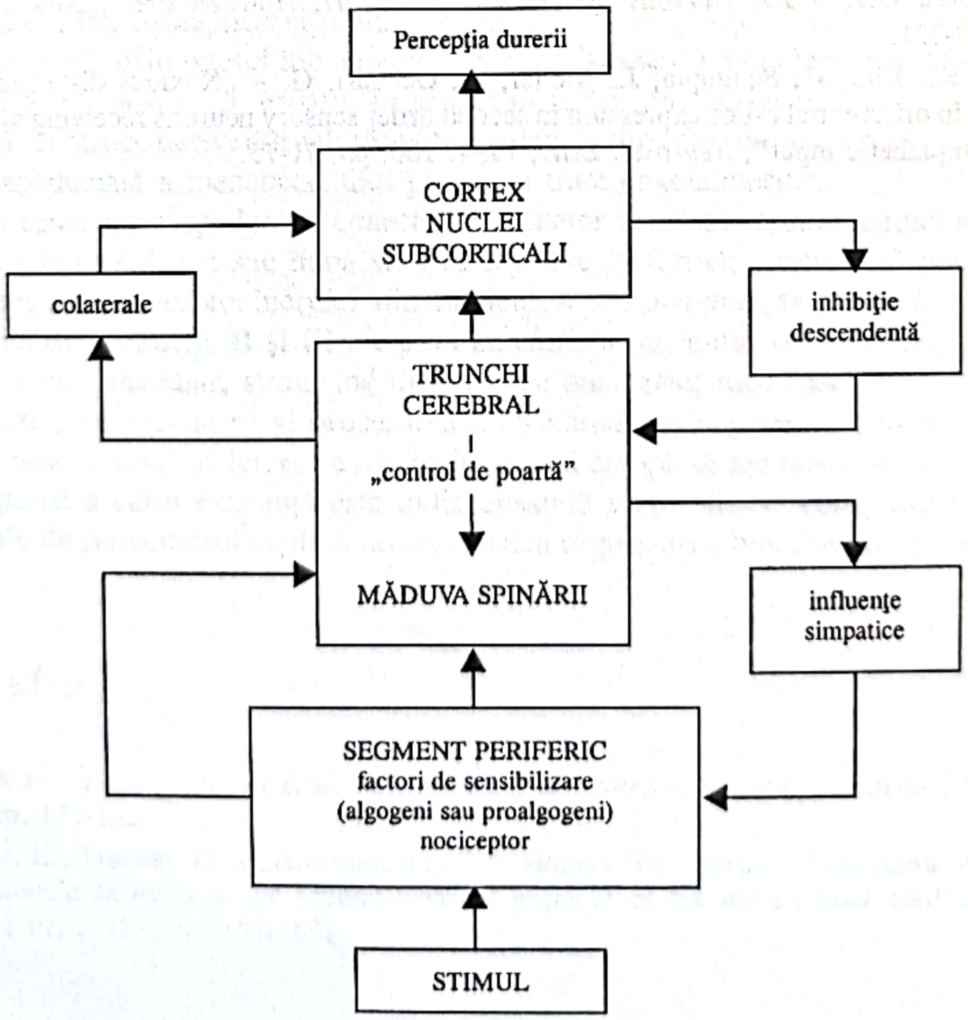
REPERE FIZIOLOGICE

Ostin C. Mungiu

3.1. Introducere

Pentru producerea durerii fizice şi realizarea percepţiei acesteia se parcurg o serie de etape, şi anume:

a) etapa periferică („sensibilizarea periferică") tisulară;
b) etapa de transmisie prin structuri specializate;
c) etapa de integrare şi organizare a durerii în plan temporo-spaţial cu sau fără conştientizare şi cu participarea funcţiei de atenţie, concentrare, memorie şi afectiv-emoţională.



Scanned with OKEN Scanner

3.2. Etapa periferică

Se desfăşoară după următorul algoritm:

1. producerea leziunii tisulare prin stimuli mecanici, termici, chimici, variaţii extreme ale musculaturii netede;
2. eliberarea de substanţe algogene şi hiperalgeziante;
3. stimularea nociceptorilor superficiali sau profunzi, după caz.

Substanţe implicate în procesul algezic

Categoria	Denumirea	Observaţii
Amine	Serotonina (5 HT)	Extrem de activă. Implicată în modularea descendentă a durerii, probabil prin implicarea tuturor subtipurilor de receptori.
	Noradrenalina	Implicată în modularea descendentă a durerii, probabil prin intermediul receptorilor α_2.
	Histamina	Mai puţin activă, implicată mai ales în senzaţia de prurit.
Peptide opioide endogene	Enkefaline Beta-endorfine Dinorfine	Derivaţi din precursorii biologic inactivi produşi în corpul neuronal şi transportaţi în terminaţiile neuronale. Distribuite larg în SNC, dar în special în locurile asociate cu durerea. Sunt agonişti endogeni pentru receptorii opioizi (μ, δ şi κ). Au efect inhibitor.
Aminoacizi	Acetilcolina (Ach) Glutamat Aspartat	Transmiţător rapid al durerii. Prezente în ţesuturi lezate, determină hiperalgezie. Acţionează pe receptorii NMDA şi nu numai. Implicate în dezvoltare, memorizare şi plasticitate neuronală.
	GABA Glicina	Au efect inhibitor şi modulează comportamentul generat de stimulii netoxici. Antagonişti ai acestor substanţe produc durere la stimuli normal nealgogeni.
Neuropeptide	Factorul de creştere nervoasă (NGF) Peptidul legat genetic de calcitonină (CGRP)	Acţionează central şi periferic.

Substanţe implicate în procesul algezic (*continuare*)

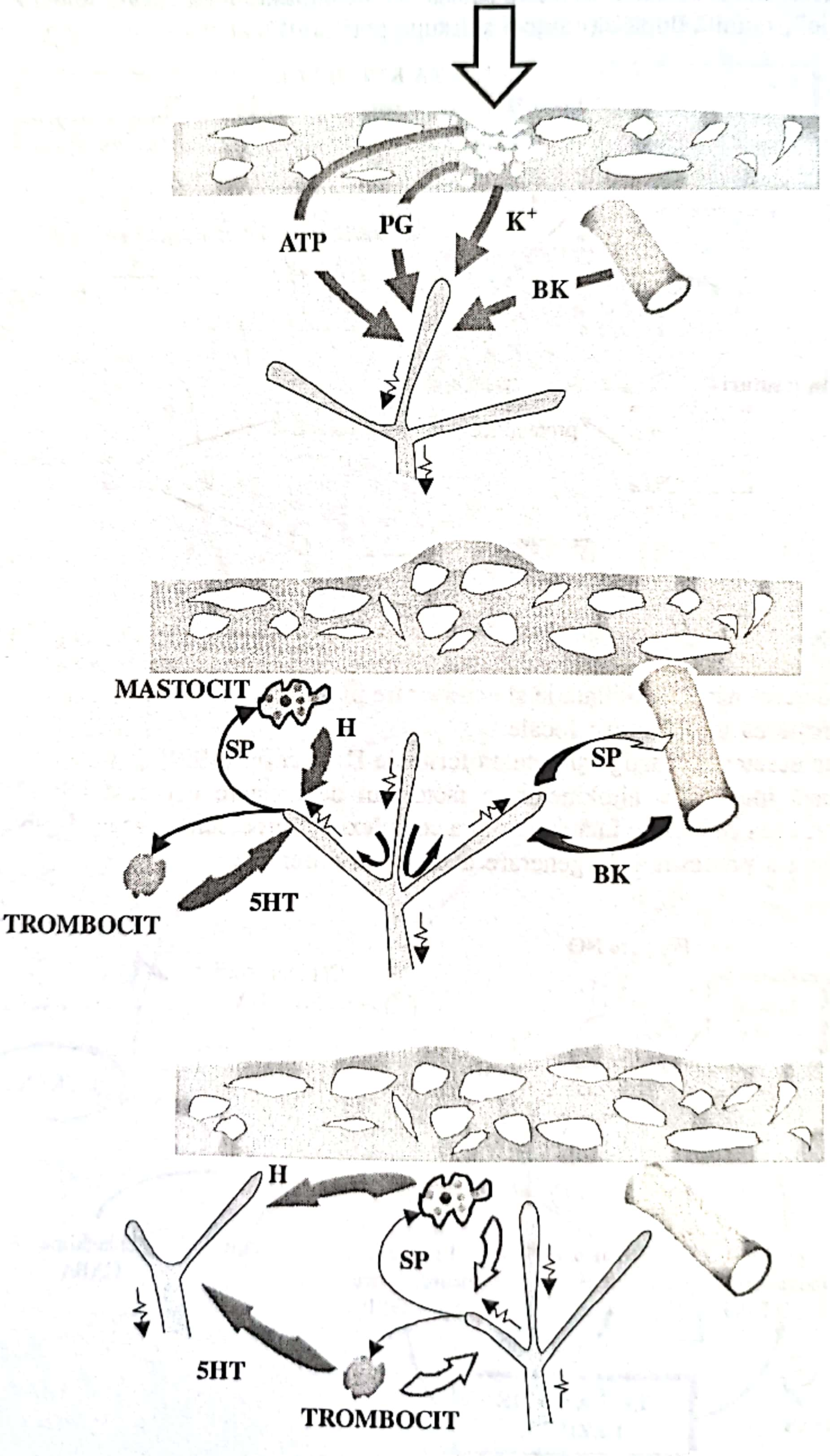
Categoria	Denumirea	Observaţii
Kinine	Tahikinine Substanţa P (receptor NK_1)	Transmiţător lent al durerii. Se găseşte în toate căile nociceptive, mai ales la nivelul ganglionilor spinali dorsali şi în fibrele C. Eliberarea sa induce semne inflamatorii.
	Neurokinina A (receptor NK_2) Neurokinina B (receptor NK_3) Bradikinine (receptor B_1 şi B_2)	Puternic algogene, acţionează şi prin eliberare de prostaglandine. Se cuplează cu un receptor specific cuplat cu proteina G. Recent, a fost sintetizat un antagonist competitiv, *icatibant*, cu proprietăţi analgezice.
	Colecistokinina Angiotensina II Oxitocina Somatostatin VIP	Se găsesc în ganglionii spinali, cornul posterior şi tracturile spinale implicate în durere. Pot fi implicate în perceperea durerii viscerale. Leziunile nervoase pot duce la depleţia acestor substanţe la nivelul cornului dorsal.
Prostaglandine	E F Leucotriene (?)	Nu sunt direct algogene, dar potenţează efectul algogen al serotoninei şi kininelor.
Metaboliţi	Acid lactic ATP, ADP Ionul de potasiu	Scăderea pH-ului are efect nociceptiv prin deschiderea canalelor ionice activate de protoni (de exemplu, canale de calciu). Sunt consideraţi mediatori potenţiali ai durerii ischemice.
	Oxidul nitric	Se pare că în periferie potenţează stimulii algici (12), iar la nivel central ar potenţa analgezia beta-endorfinică (6). Este legat şi de activitatea NMDA.

3.2.1. Stimuli noxici

La nivel periferic, majoritatea stimulilor dureroşi, termici şi mecanici rezultă din activarea nociceptorilor polimodali care sunt inervaţi de fibre de tip C. Acest tip de fibre este investigat în modele experimentale de durere frecvent utilizate (placa fierbinte, *tail-flick* etc.).

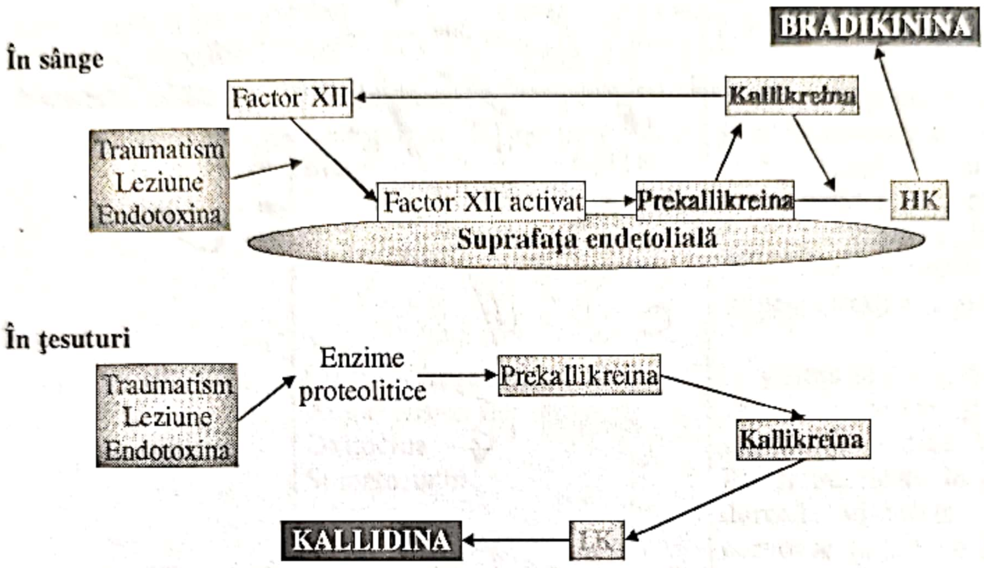
Scanned with OKEN Scanner

Dacă însă este prezent şi un proces inflamator, aceste fibre sunt supuse şi unei agresiuni chimice, devenind foarte sensibile la stimulii mecanici, termici, chimici. Datorită perturbărilor vasculare din inflamaţie, o parte din substanţe trec din sânge în zona inflamată (Dray, 1994).



Ţesuturile lezate generează metaboliţi (de exemplu, ATP), activează „cascada prostaglandinică", determină acumularea bradikininei, eliberarea de substanţă P şi de peptidă legată genetic de calcitonină (CGRP) (ultimele două fiind eliberate chiar de fibrele C, ca urmare a „reflexului de axon"), aceste substanţe constituind, după Dickenson (1996), „supa inflamatorie", numită după alţi autori şi „supa periferică".

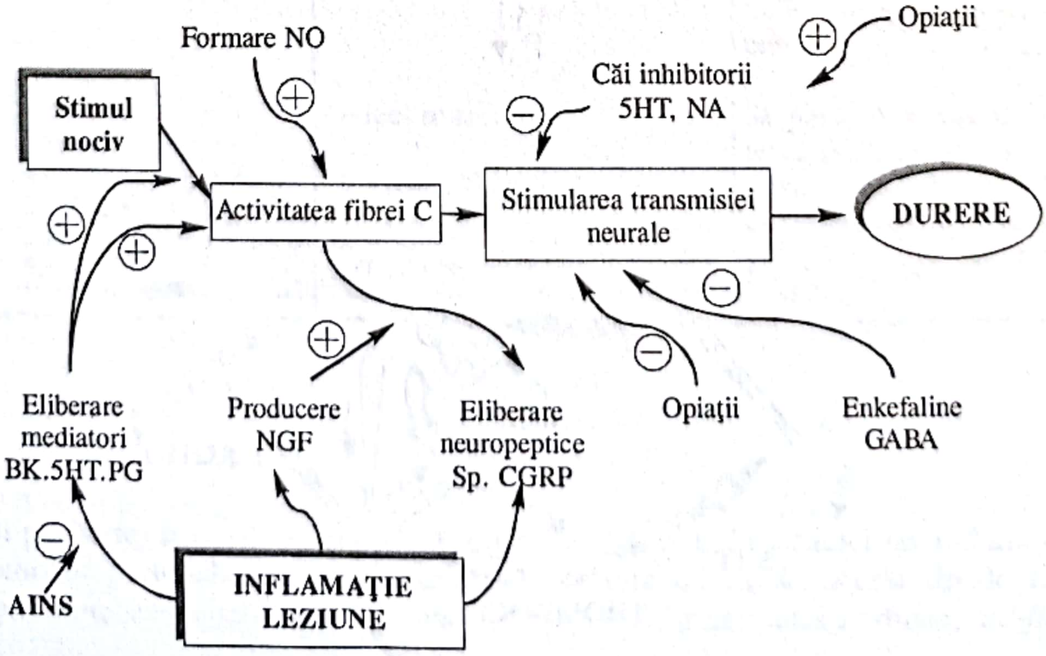
SINTEZA KININELOR



Mai mult, din 1990, White *et al.* au demonstrat şi participarea căii lipooxigenazice în procesul inflamator. Toate aceste substanţe au rol în activarea şi sensibilizarea terminaţiilor nervoase, determinând vasodilataţie şi extravazare plasmatică, efecte care vor duce la durere, edem şi creşterea temperaturii locale.

La toate acestea se adaugă şi datele oferite de Dray *et al.* (1994) şi Watkins (1995), care demonstrează implicarea citokinelor, a factorului de creştere nervoasă (NGF) şi a catecolaminelor, ceea ce oferă o imagine asupra complexităţii procesului algogen la nivel periferic.

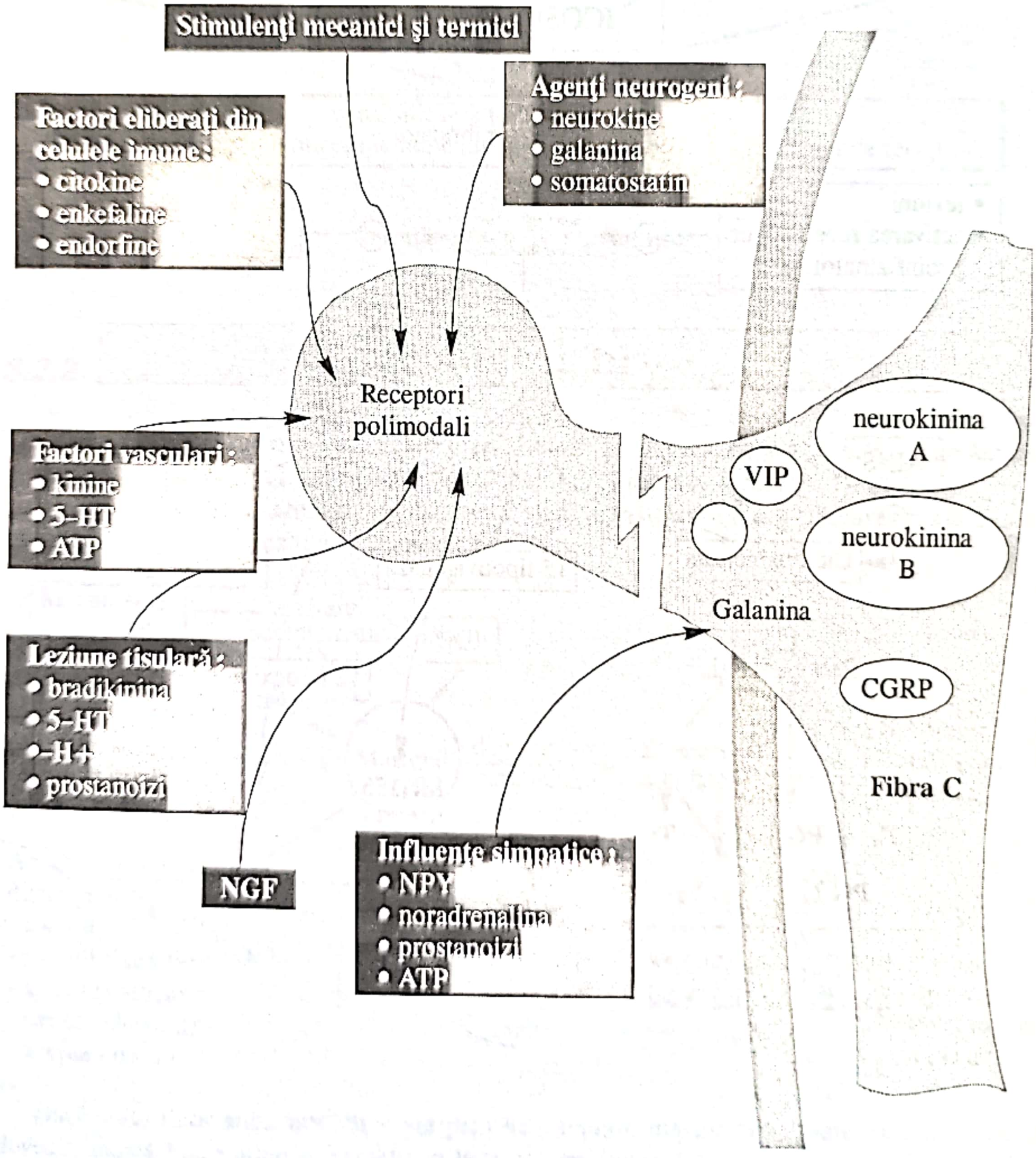
O schemă a procesului de generare a senzaţiei dureroase:



Scanned with OKEN Scanner

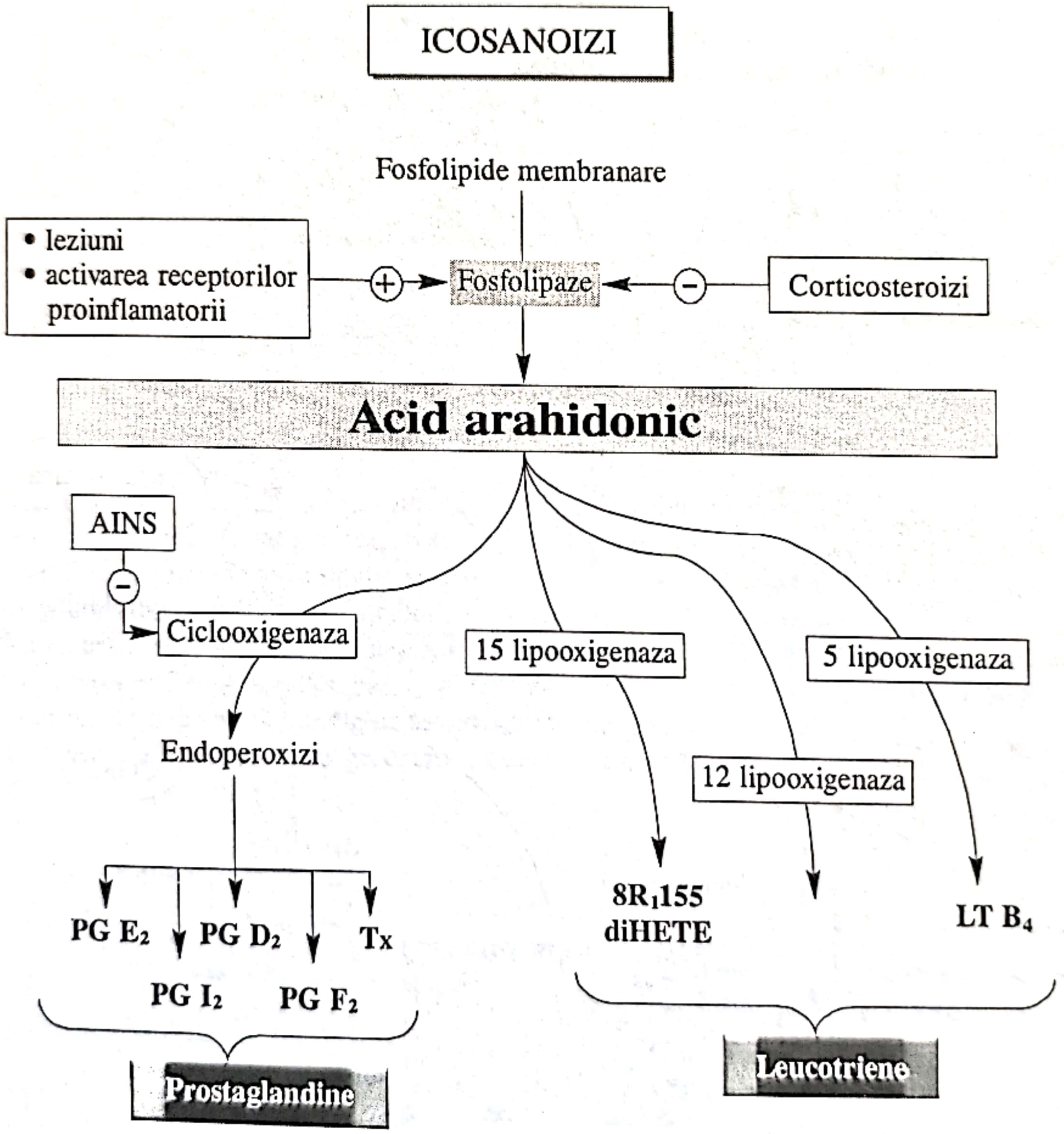
Scăderea pH-ului are un efect algogen direct proporţional. Astfel, durerea începe să fie percepută la un pH de 6,2 şi atinge maximul la un pH de 3,2. Se pare că modificările de pH şi hipoxia favorizează eliberarea şi/sau acumularea de produşi endogeni ce stimulează terminaţiile nervoase şi vasele sanguine din zonă (substanţe vasoneuroactive). În mod asemănător ar acţiona şi celelalte tipuri de stimuli algogeni (Hăulică).

Factori care influenţează nociceptorii



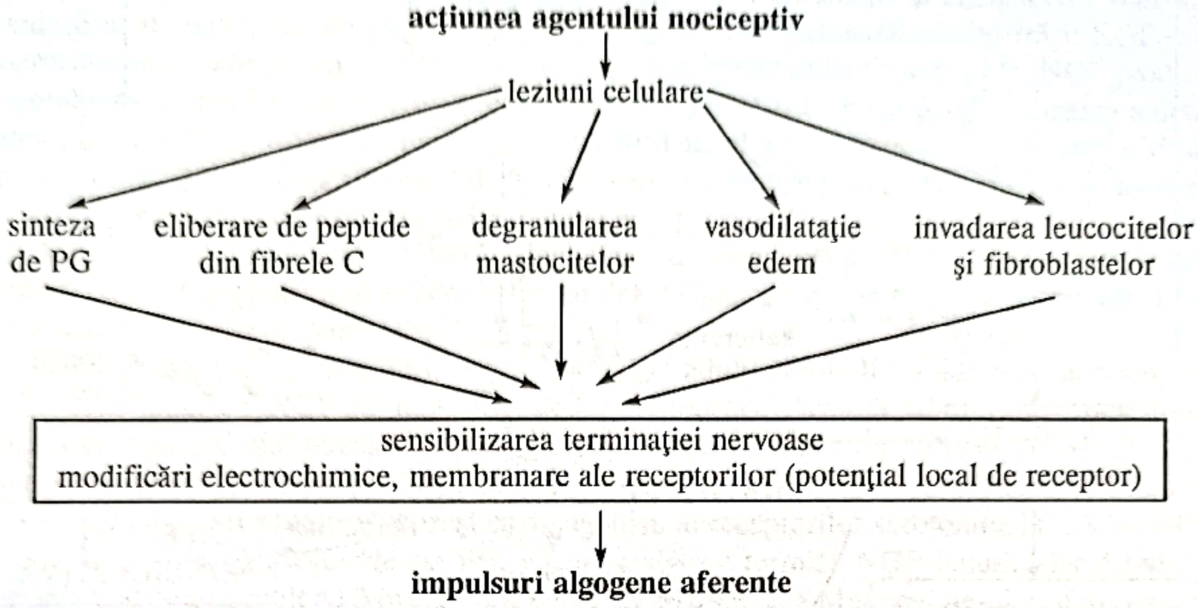
Schaible şi Schmidt (1988) au introdus în algeziologie conceptul de nociceptori „tăcuţi" (*silent nociceptor*). Acest tip de nociceptori au fost identificaţi în diferite ţesuturi, la variate specii animale. Din punct de vedere anatomic, sunt o clasă de neuroni primari aferenţi amielinici, care în mod normal nu răspund la stimulare excesivă mecanică sau termică. Ei însă devin activi (sensibili) în prezenţa unor factori chimici sau inflamatori, producând descărcări dureroase violente chiar în timpul unor mişcări normale. Aceşti nociceptori constituie obiectul unor intense cercetări.

Cascada prostaglandinică:



Scanned with OKEN Scanner

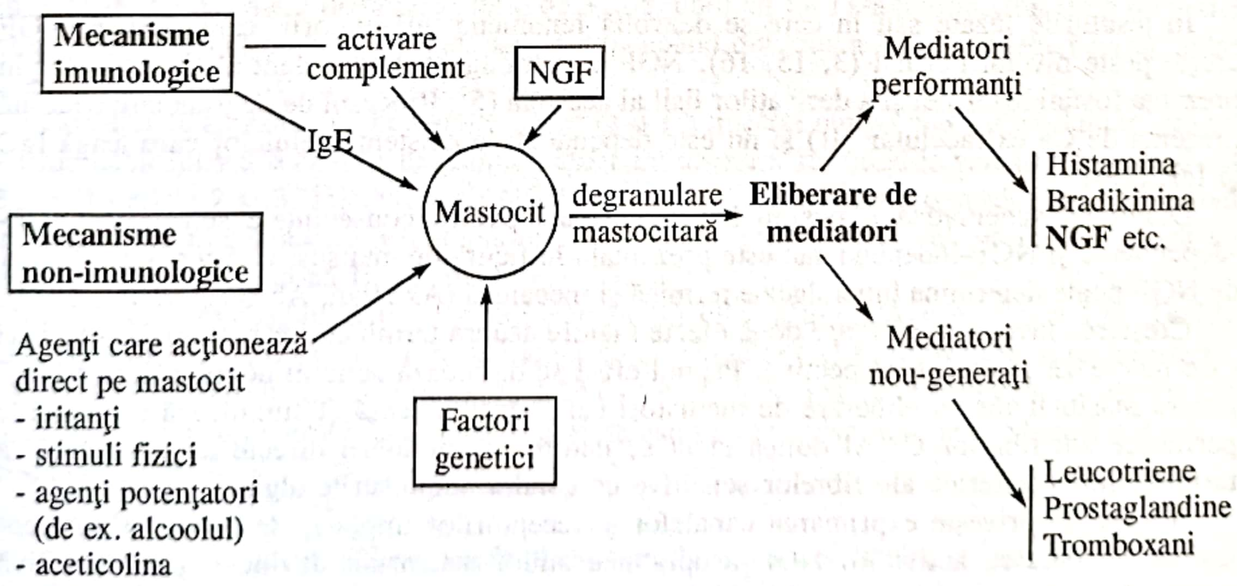
După Wall (1996), algogeneza în periferie s-ar produce în următoarea ordine:



3.2.2. Rolul mastocitului în procesul algezic

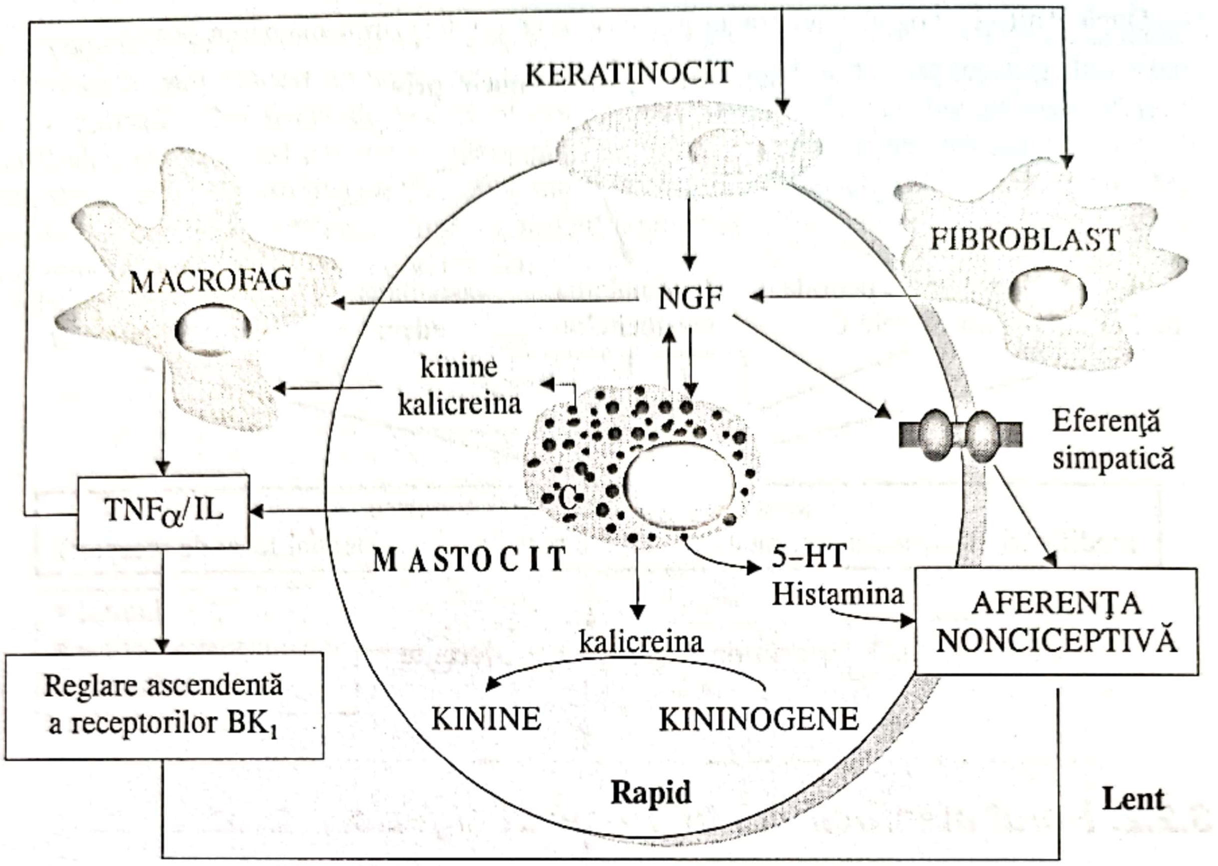
Dacă implicarea metaboliţilor acidului arahidonic şi peptidelor este certă şi amănunţit studiată, se cunoaşte mai puţin rolul mastocitelor în procesul algezic.

Se cunosc până în prezent numeroşi factori care pot determina degranularea mastocitară, precum şi substanţele rezultate din acest proces:



Dacă rolul unor substanţe eliberate prin degranulare mastocitară (luate individual) este dovedit, există mai puţine informaţii în legătură cu factorul de creştere a nervilor (NGF). NGF este sintetizat predominant de keratinocite (2, 6), dar şi de fibroblaste, mastocite şi celule gliale.

Scanned with OKEN Scanner



Mastocitele (la unele specii animale – mastocitele peritoneale de şobolan) exprimă pe suprafaţa membranei celulare receptori tirozin-kinazici (TrKA), cu afinitate crescută pentru NGF (8). Leon *et al.* (9), în 1994, au arătat că mastocitul însuşi sintetizează, depozitează şi eliberează NGF biologic activ, în cantităţi relevante fiziologic.

În ţesuturile lezate sau în care se dezvoltă fenomene inflamatorii, cantitatea de NGF creşte peste nivelul normal (3, 15, 16). NGF este un agent degranulant al mastocitelor în prezenţa fosfatidilserinei şi a derivaţilor lisil ai acesteia (5). Procesul de degranulare necesită prezenţa de Ca extracelular (11) şi nu este dependent de existenţa celulelor care leagă IgG şi IgE (12).

Diagrama schematică a posibilelor mecanisme pentru consecinţele senzoriale NGF--dependente şi NGF-independente este prezentată în figura de mai sus. Creşterea nivelurilor de NGF poate determina hiperalgezie termică şi mecanică (Akopian, Abson şi Wood, 1996).

Creşterea nivelului NGF are două efecte majore asupra terminaţiilor neuronilor senzitivi care inervează ţesuturile respective. Primul efect se datorează acţiunii degranulante a NGF asupra mastocitelor cu eliberare de mediatori care sensibilizează şi stimulează terminaţiile periferice ale fibrelor C. Al doilea efect se datorează stimulării directe de către NGF a terminaţiilor periferice ale fibrelor senzitive ce conduc impulsurile algice.

În ceea ce priveşte exprimarea canalelor şi receptorilor implicaţi în activarea nociceptorilor, modularea activităţii NGF asupra neuronilor senzoriali devine o ţintă atractivă pentru dezvoltarea medicamentelor analgezice. Cunoscând relaţia timp-acţiune a NGF, se pare că evenimentele rapide implică modificarea canalelor prin mecanisme cum ar fi fosforilarea. Este documentat bine că NGF determină „reglarea ascendentă” a fluxului de ioni transportat prin canalele de Na^{+} TTXi în neuronii senzoriali (eveniment concordant cu rolul acestor canale în determinarea pragului de activare, precum şi de transmitere a informaţiei nociceptive [1]).

S-au realizat modele experimentale care să reproducă inflamaţia şi algezia care o acompaniază la animalele de laborator. Astfel, hiperalgezia care urmează administrării NGF este foarte asemănătoare cu cea care însoţeşte fenomenele inflamatorii tisulare (14). NGF produce hiperalgezie termică şi mecanică al cărei mecanism poate fi explicat prin implicarea a două etape distincte, şi anume : a) hiperalgezia termică imediată, care devine evidentă la 30 de minute după administrarea sistemică de NGF şi care se produce prin stimularea şi degranularea mastocitelor ; b) o etapă ce implică activarea receptorilor NMDA.

Animalele de laborator cu mastocite depletizate de mediatori prin administrarea prealabilă a unor agenţi degranulanţi ai mastocitelor nu dezvoltă hiperalgezie termică în primele 3 ore după utilizarea NGF exogen (13).

Lewin *et al*. au realizat experimente pe şobolani adulţi cărora li s-a administrat o singură doză, sistemică, de NGF (1 microgram intraperitoneal). Această administrare determină instalarea hiperalgeziei termice în câteva minute, hiperalgezie care durează câteva zile. De asemenea, apare şi o hiperalgezie mecanică. Animalele pretratate cu compusul 48/40, care produce degranularea mastocitelor, şi cu antagonişti ai receptorilor serotoninici (ICS 205-930 şi methiotepin) au dezvoltat de asemenea o hiperalgezie termică NGF indusă, dar debutul a fost întârziat cu mai mult de 3 ore. În prezenţa ICS 205-930 şi a Methiotepin-ului, componenta precoce a hiperalgeziei NGF induse a fost inversată, animalele răspunzând la stimulii termici cu o hipoalgezie iniţială. În timp ce aceste rezultate indică un mecanism periferic pentru hiperalgezia termică iniţială constând în degranularea mastocitelor, eliberarea de serotonină şi activarea receptorilor serotoninici, faza tardivă (7 ore – 4 zile după NGF), pare să fie controlată central prin intermediul receptorilor NMDA (10).

Rolul mastocitelor în producerea hiperalgeziei termice după administrarea sistemică de NGF este diferit de implicarea acestora în hiperalgezia ce urmează administrării locale (intraplantare) de NGF. Aman *et al*. (4) au realizat experimente pe loturi de şobolani adulţi cărora li s-au efectuat următoarele tratamente : unui lot i s-a administrat NGF intraplantar în doză de 4 μg, câte o doză pe zi timp de 3 zile, unui alt lot i s-a administrat timp de 5 zile compusul 48/80 (5 μg/kgc, subcutanat), iar începând din ziua a 3-a s-a injectat intraplantar aceeaşi doză de NGF ca mai sus.

Rezultatele au arătat că la şobolanii cărora li s-a injectat numai NGF intraplantar, pragul termic nociceptiv a scăzut la 10 minute după administrare, revenind la valoarea iniţială după 3 ore. În zilele 2 şi 3, injectarea de NGF intraplantar a determinat o scădere semnificativă a pragului termic nociceptiv comparativ cu ziua 1, numai la membrul injectat, fără ca membrul controlateral să fie afectat.

Implicarea mastocitului în procesul durerii (în clinica umană) este afirmată de Geddy *et al*. (7), prin studiile efectuate asupra angioleiomioamelor (ALM) dureroase şi nedureroase. Plecând de la constatarea că durerea în ALM poate fi spontană sau poate urma atingerii sau modificărilor de temperatură, s-au emis ipoteze asupra mecanismului de producere a durerii, şi anume :

- compresiune nervoasă ;
- contracţia fibrelor musculare netede care ar produce ocluzia vaselor şi ischemie secundară (ipoteză nerelevantă) ;
- modificări vasculare şi nervoase ; mastocitele se află în apropierea nervilor şi a vaselor de sânge şi sunt implicate în răspunsul imediat nervos şi vascular la leziuni uşoare şi modificări de temperatură (se pare că mastocitele sunt prezente şi în alte tumori dureroase ale pielii).

Autorii mai sus menţionaţi au analizat 24 de cazuri de ALM din dosarele Departamentului de Patologie al Universităţii din Leeds, din perioada 1981-1991, din care au

Scanned with OKEN Scanner

delimitat 16 tumori asociate cu durere şi 8 nedureroase. Au fost evidenţiate fibrele nervoase în 81% din cazurile de ALM dureroase şi numai 63% în ALM nedureroase. Mastocitele au fost observate în 88% din ALM nedureroase şi în 50% din ALM dureroase. Ele erau acompaniate de un infiltrat limfocitar local. Densitatea medie a mastocitelor a fost mai mare în leziunile nedureroase (21,9 celule/mm^2), comparativ cu cea din leziunile dureroase (1,1 celule/mm^2).

Autorii subliniază că numărul scăzut de mastocite din leziunile dureroase se poate datora creşterii activităţii mastocitului şi degranulării acestuia. Produşii de degranulare determină relaxarea muşchiului neted, vasodilataţie consecutivă (vasele respective nu au tunică elastică) şi compresia fibrelor nervoase din vecinătate. De asemenea, creşterea permeabilităţii vasculare ar putea permite agenţilor algogeni circulanţi să difuzeze rapid în zona lezată.

Parcurgând literatura semnificativă care se referă la implicarea mastocitelor (via NGF) în procesul algezic, remarcăm :

- acest domeniu de studiu este foarte dinamic, fără a fi conturat clar un tablou al fenomenelor ; notăm existenţa studiilor ale căror rezultate sunt contradictorii ;
- existenţa unui consens în ceea ce priveşte implicarea certă a mastocitului în procesul algezic prin mediatorii preformaţi sau prin generarea de compuşi care menţin sau amplifică acest proces ;
- studiile efectuate afirmă cu siguranţă implicarea NGF eliberat de mastocite în procesul algezic ; de asemenea, este afirmată relaţia reciprocă NGF-mastocit.

Bibliografie selectivă

1. Aguayo, L.G., White, G. – *Brain Res.*, 1992, 570, pp. 61-67.
2. Albers, K., Wright, B.M., Davis, B.M. – *Soc. Neurosci. Abstract*, 1992, 18, p. 1288.
3. Aloe, L., Tuveri, M.A., Levi-Montalcini, R. – *Rheumatol. Int.*, 1992, 12, pp. 213-216.
4. Amann, R., Schuligoi, R., Herzeg, G., Donnerer, J. – *Pain*, 1996, 64 (2), pp. 323-329.
5. Bruni, A., Bigon, E., Boarato, E., Mietto, L., Leon, A., Toffano, G. – *FEBS Lett.*, 1982, 138, pp. 190-192.
6. DiMarco, E. *et al.* – *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, pp. 21718-21722.
7. Geddy, P.M., Gray, S., Reid, W.A. – *Histopathology*, 1993, 22(4), pp. 389-390.
8. Horigome, K., Bullock, E.D., Johnson, E.M.Jr. – *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, pp. 2695-2702.
9. Leon, A., Buriani, A., Dal Toso, R., Fabris, M., Romanello, S., Aloe, L., Levi-Montalcini, R. – *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, 91, pp. 3739-3743.
10. Lewin, G.R., Rueff, A., Mendell, L.M. – *European J. Neurosci.*, 1994, 6 (12), pp. 1903-1912.
11. Mazurek, N., Weskamp, G., Erne, P., Otten, U. – *FEBS Lett.*, 1986, 198, pp. 315-320.
12. Pearce, F.L., Thompson, H.L. – *J. Physiol.*, 1986, 372, pp. 379-393.
13. Rueff, A., Lewin, G.R., Mendell, L.M. – *Soc. Neurosci., Abstract* (in press).
14. Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N., Campbell, J.N. – *Prog. Neurobiol.*, 1992, 38, pp. 397-421.
15. Varilek, G.W., Weistock, J.V., Pantazis, N.J. – *Infect. Immun.*, 1991, 59, pp. 4443-4449.
16. Weskamp, G., Otten, U. – *J. Neurochem.*, 1987, 48, pp. 1779-1786.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Etapa transmisiei prin structuri specializate

Aşa cum s-a descris anterior, transmisia durerii se realizează prin fibrele A δ şi C, care sunt activate de către stimuli nociceptivi polimodali (mecanici, termici, chimici). Ajunse la primul neuron situat în ganglionul spinal şi proiectate prin axoni în cornul posterior al măduvei, sensibilităţile se repartizează după cum se prezintă în tabelul de mai jos (*apud* Siddal şi Causius, 1995, cu completări):

Aferenţele primare şi proiecţiile în cornul posterior ale diferitelor tipuri de nociceptori:

Tip de receptor	Aferenţa primară	Proiecţia în cornul posterior (lamina)
Nociceptor Termoreceptor	A δ	I (pătura Waldeyer)
Nociceptor Termoreceptor Mecanoreceptor	C	II (substanţa gelatinoasă Rolando)
Mecanoreceptori cu	A δ	III (substanţa gelatinoasă Rolando)
prag scăzut	A α	IV
Mecanoreceptori	A β	V

3.3.1. *Modularea transmiterii senzaţiei dureroase la nivelul cornului posterior medular*

În privinţa rolului jucat de stratul 5 Rexed, se afirmă (Hăulică) că aici se află neuronii sensibili la stimuli nociceptivi ce se transmit prin fibre A δ şi C, dar şi la stimuli tactili aduşi prin fibre A δ. Tot aici s-ar concentra şi sensibilitatea viscerală transmisă pe calea fibrelor subţiri. „Mixajul" de impulsuri concentrate în acest loc a oferit o explicaţie pentru aşa-numita „durere proiectată" (*referred pain*) şi a determinat ca neuronii ce efectuează integrarea să capete numele de „celule convergente" sau neuroni cu profil larg (*wide dinamic range*, Cristea, 1996).

În concluzie, axonii neuronilor din straturile mai sus menţionate se proiectează pe niveluri diferite realizând circuite morfofuncţionale algotransmiţătoare.

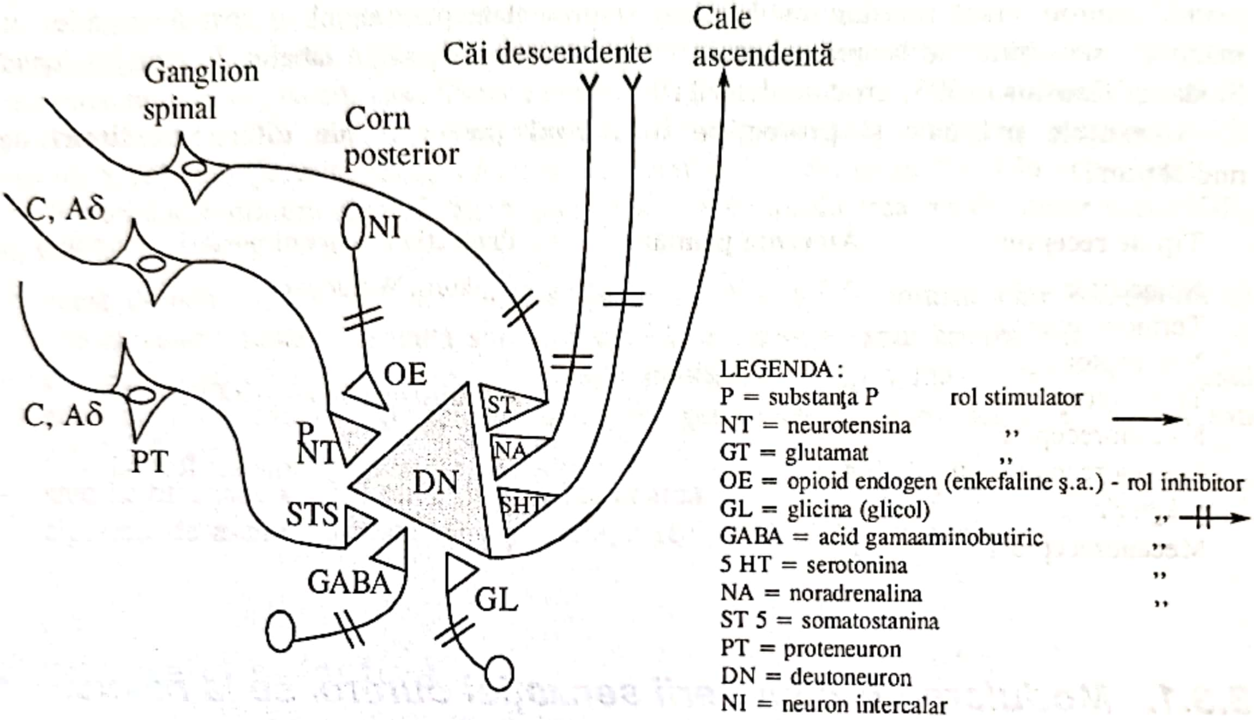
Neuronii specific nociceptivi din cornul dorsal, prin legăturile lor multiple şi complexe (cu axonii neuronilor din ganglionul spinal, cu interneuronii din cornul posterior, cu fibrele de tact, cu neuronii din sistemul supraspinal descendent), nu sunt deci numai o simplă staţie de releu anatomic, ci un loc specializat în recepţie, transmisie, dar şi prelucrare a impulsurilor senzitive. Prelucrarea se efectuează prin convergenţă, sumaţie, amplificare sau inhibare a impulsurilor provenite din periferie, din vecinătate sau de la niveluri supraspinale. În acest fel, prin variate procese biofizice şi biochimice cuplate armonic sau dizarmonic se efectuează modularea, transmisia şi/sau dispersia informaţiei nociceptive.

În plan teoretic, un progres deosebit s-a realizat prin emiterea şi, ulterior, dezvoltarea teoriei „controlului de poartă" a lui Wall şi Melzack. La aceasta, din 1966, s-a adăugat în deceniile următoare bogăţia de date oferite de biochimie şi, mai nou, de genetică. Vom

Scanned with OKEN Scanner

încerca în cele ce urmează o succintă sistematizare a acestor cunoştinţe, care probează complexitatea proceselor ce se petrec la nivelul cornului dorsal şi al nucleului caudal.

MODULAREA TRANSMITERII SENZAŢIEI DUREROASE
LA NIVELUL CORNULUI POSTERIOR MEDULAR

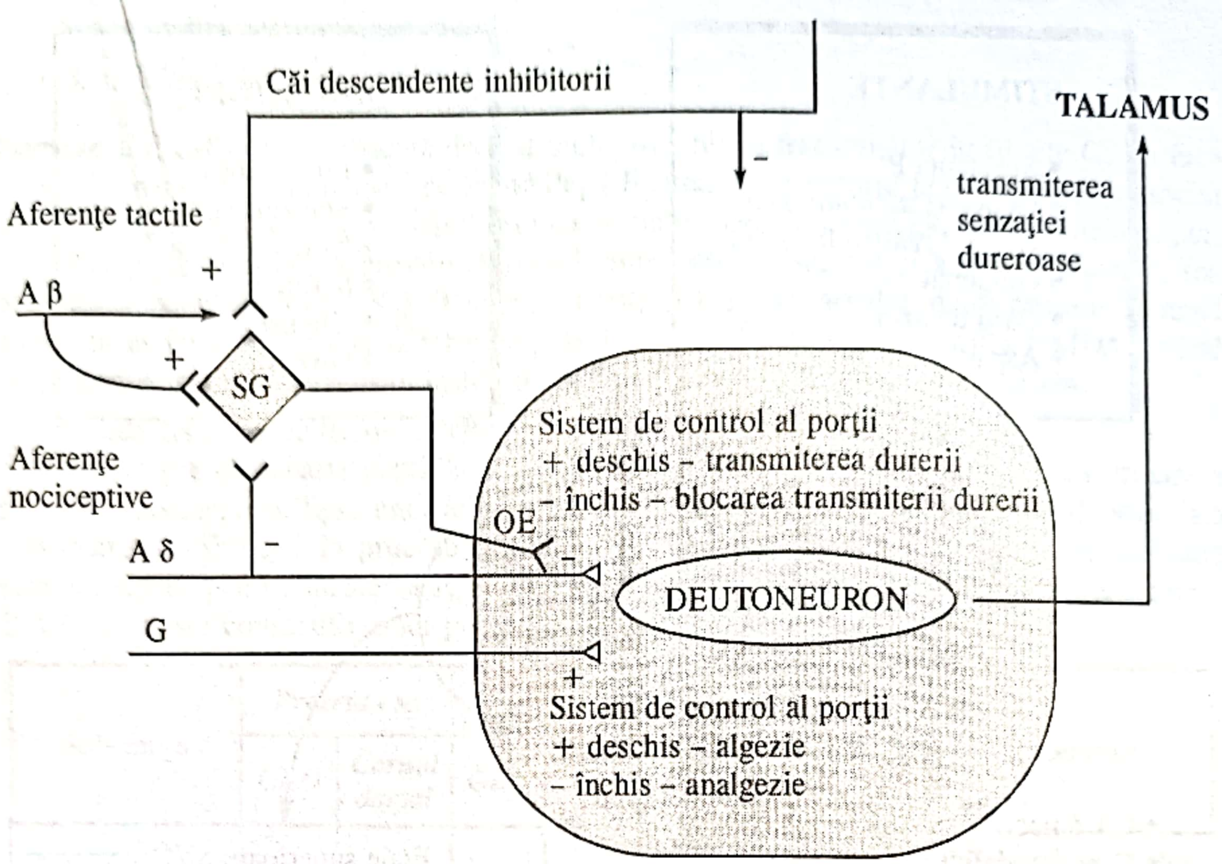


3.3.2. Teoria „controlului de poartă"

Încercând o sistematizare a posibilei produceri a transmisiei durerii, Wall şi Melzack au propus, acum mai bine de trei decenii, teoria „controlului de poartă", teorie care are meritul de a postula mecanisme endogene de suprimare a durerii, mecanisme care au stat la baza unor noi tehnici de analgezie (de exemplu, stimularea transcutană).

Elementul central în această teorie este interneuronul din substanţa gelatinoasă, căruia i se atribuie funcţia de barieră („poarta de control") a durerii prin posibilităţile de modulare (în sens inhibitor sau amplificator) înainte de transmisia în etajele superioare.

Interneuronii din substanţa gelatinoasă (neuronii) exercită un efect inhibitor asupra fibrelor aferente (inhibiţie presinaptică efectuată prin sistemul opioid endogen şi posibil prin alte mecanisme), efect amplificat de aferentele sosite prin fibrele cu diametrul mare şi diminuat de aferentele sosite prin fibrele cu diametrul mic (Teodorescu, Exarcu). Astfel, neuronii tip I modulează activitatea neuronilor în „T" prin acţiunea inhibitoare asupra acestora. Excitarea, respectiv inhibarea neuronilor T s-ar datora depolarizării, respectiv hiperpolarizării produse la nivelul substanţei gelatinoase Rolando, fenomene ce pot fi înţelese numai prin integrarea acestor fenomene biofizice cu cele biochimice.



Deşi actualmente teoria controlului de poartă este considerată depăşită chiar de către autorii ei, ea a avut un rol incontestabil benefic în dezvoltarea cunoştinţelor privind transmiterea şi modularea senzaţiei dureroase.

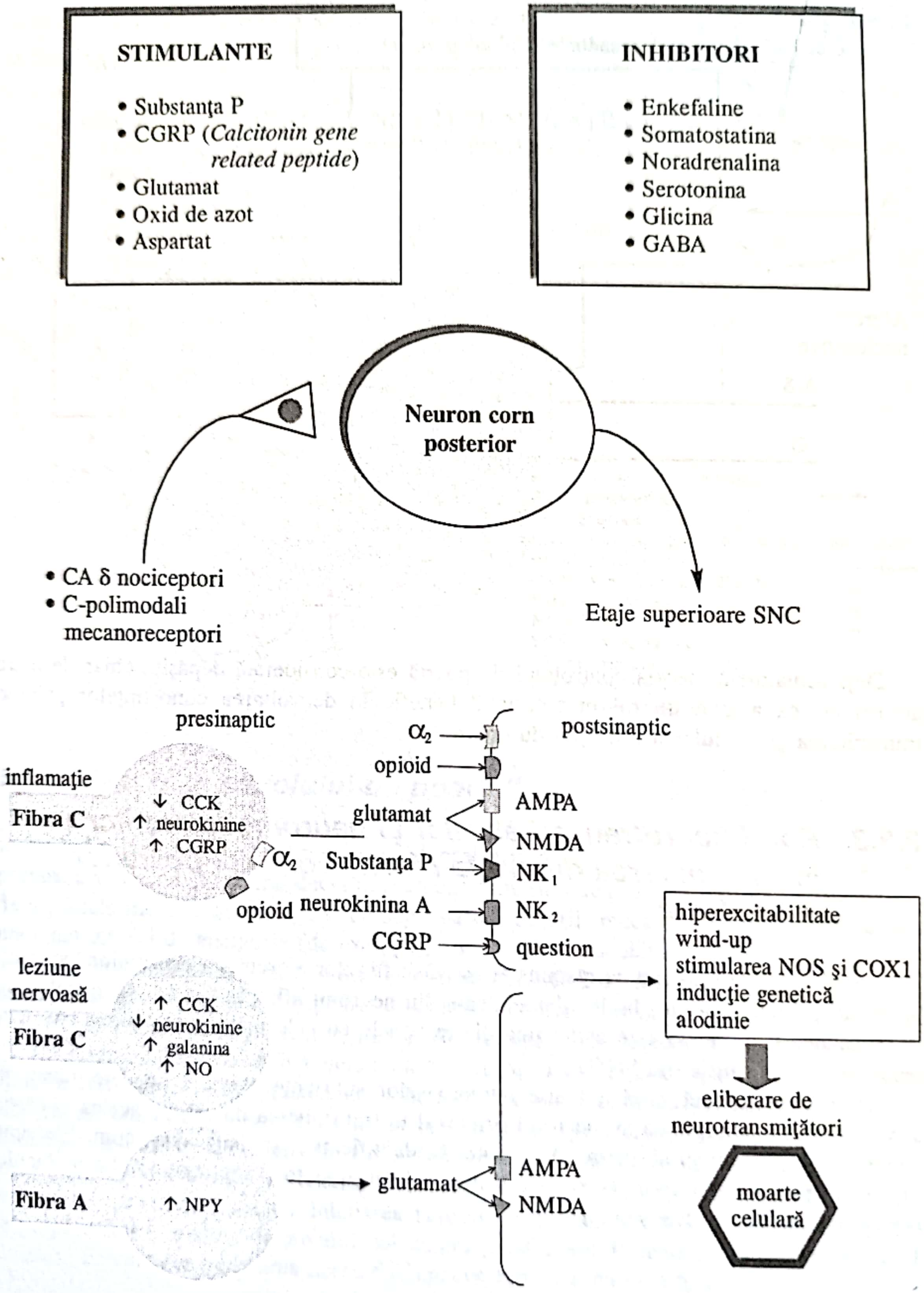
3.3.3. *Rolul neurotransmiţătorilor şi neuromodulatorilor în transmiterea durerii la nivelul cornului posterior al măduvei*

Transmiţătorii sunt eliberaţi ca răspuns al activării fibrelor aferente, a neuronilor localizaţi în cornul posterior sau a fibrelor descendente din neuronii aflaţi la nivel supraspinal.

Substanţa gelatinoasă este astfel una dintre zonele cu cele mai dense arii de recepţie, modulare şi transmisie din SNC.

Prezenţa în această zonă a foarte numeroaselor substanţe chimice i-a determinat pe cercetători să le accepte ca având rolul principal în transmiterea durerii pe acelea ai căror receptori (şi antagonişti ai acestora) au putut fi identificaţi şi studiaţi până acum. Ele sunt în special peptide sau aminoacizi, dar în ultimul timp au fost implicate şi alte molecule neproteice în acest proces complex.

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

3.3.3.a. Mediaţia prin peptide

Substanţa P (SP) este cunoscută de mai multe decenii ca transmiţător în fibrele C. Ea face parte din grupul tahikininelor, acţionând după fixarea pe receptorul postsinaptic R_1, asociat unor formaţiuni nervoase aparţinând deutoneuronului. De menţionat că, în cazul inflamaţiei, în periferie se constată o creştere la nivel spinal atât a SP, cât şi a neurokininei A (ce acţionează pe receptorul NK_2) (Duggan, 1988). Creşterea acestor două peptide la nivel spinal în astfel de cazuri ar determina o acţiune mai facilă a receptorului NMDA, având drept consecinţă o hipersensibilizare cu intensificarea durerii (Dickenson, 1994).

Peptida legată genetic de calcitonină (CGRP)

Deşi se ştie că această peptidă este eliberată la nivelul cornului posterior ca urmare a stimulării nociceptive, lipsa unor antagonişti ai receptorului specific nu permite deocamdată clasificarea rolului său în procesul algogen. S-a verificat însă că enzima de metabolizare este aceeaşi ca pentru substanţa P, ambele substraturi intrând în competiţie pentru enzimă. Şi CGRP creşte consecutiv unui proces inflamator periferic (Dray, 1994).

Substanţa	**Prezentă în**		**Dinamica postaxotomie**		**Dinamica receptorilor specifici**	**Observaţii**
	GRD	***Cornul dorsal***	***GRD***	***CD***		
Substanţa P	+	++	–	–		Prezentă în 20% din neuronii GRD.
Somatostatina	+					
CGRP	++	++	–	–		Prezentă în 50% din neuronii GRD. Este şi inhibitor de endopeptidază.
Neuro-peptida Y	+		+		Scade receptorul Y_1 postlezional	Se consideră că ar avea efect de stimulare a creşterii neuronale.
Neurotensina	+		–			
VIP			+			
Peptida activatoare de adenil-ciclaza din hipofiză (PACAP)			+			
Galanina	+		+/–		Rec. GAL_1 scade postlezional Rec. GAL_2 creşte în inflamaţie	Creşterea postlezională a galaninei se prelungeşte câteva luni (efect trofic ?). Există variaţii de specie.
Colecistokinina	+		+		Rec. CCKB creşte postlezional	

Scanned with OKEN Scanner

(*continuare*)

Substanţa	Prezentă în		Dinamica postaxotomie		Dinamica receptorilor specifici	Observaţii
	GRD	*Cornul dorsal*	*GRD*	*CD*		
NGF		+			Rec. TRKA are afinitate înaltă. Rec. p75-NTR are afinitate joasă.	Efect antagonizant al galaninei? Creşte în durerea cronică.
LIF (*leukemia inhibitory factor*)						Pare a fi un factor indispensabil pentru activarea galaninei.
Glutamat	++				Rec. NMDA şi non-NMDA	Antagoniştii receptorilor – utili în durerea neuropată?
ATP	+	++				Sunt prezente mai multe tipuri de receptori în neuronii primari.
Enkefaline	+				Scade exprimarea postlezională a receptorilor δ şi κ. Inflamaţia determină o creştere a receptorilor μ.	

3.3.3.b. Mediaţia prin aminoacizi excitatori

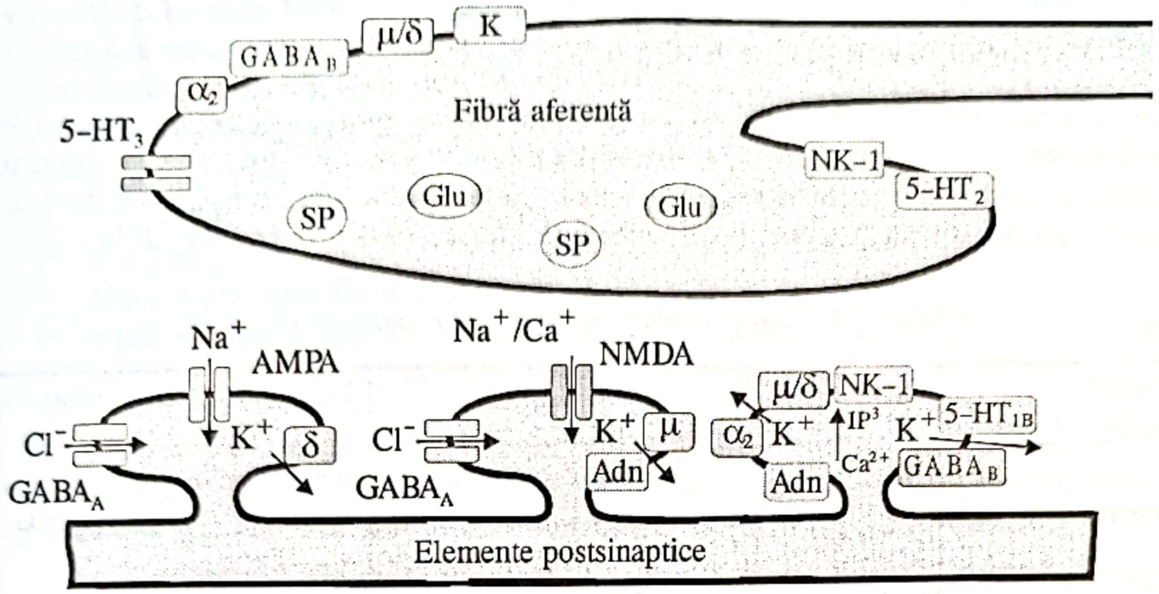
Indubitabil, glutamatul şi aspartatul – aminoacizi excitatori – au un rol deosebit în transmisia durerii acute şi cronice. Glutamatul este considerat ca fiind neurotransmiţătorul excitator principal, acţionând asupra mai multor categorii de receptori. Se cunosc cel puţin patru categorii de receptori, dintre care cel mai bine studiat este NMDA (N-methyl-D-aspartate), numit astfel după agonistul specific (glutamatul agonist natural este nespecific, el fixându-se pe toţi cei patru receptori). Ceilalţi trei receptori sunt:

- receptorul AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionic acid), receptor ionotropic;
- receptorul metabotropic (cuplat cu sistemul inozitolfosfat);
- receptorul kainat (receptor ionotropic).

S-a pus în evidenţă faptul că glutamatul şi aspartatul se găsesc în fibrele nervoase ce provin din periferie, primul fiind prezent alături de substanţa P în 90% dintre fibre (Bataglia, 1988, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Transmiterea informaţiei algezice la nivel medular



Aceasta confirmă încă o dată *conceptul dublei mediaţii* cu peptidă şi aminoacid (sau NO), la nivel spinal ambele substanţe cooperând în transmiterea informaţiei algice. S-a constatat că glutamatul şi substanţa P sunt stocate în vezicule separate. Stimulii de foarte scurtă durată, dar şi cei persistenţi duc la eliberarea de glutamat şi aspartat, pe când eliberarea de substanţă P se face numai în urma unei stimulări de mai lungă durată (secunde-minute).

Se acceptă cvasiunanim faptul că acţiunea majorităţii receptorilor în excitabilitate este rezultatul interferării cu canalele ionice membranare (deschidere sau închidere). Spre deosebire de receptorii cunoscuţi, receptorul NMDA legat de canalul ionic permite o intrare exagerat de mare de calciu în neuron, ceea ce dă naştere la hiperexcitabilitate. Poate de aceea, în mod normal, acest receptor este frenat şi nu participă la transmiterea senzaţiei dureroase obişnuite. Se consideră că eliberarea glutamatului la nivel sinaptic nu este suficientă pentru stimularea receptorului, deoarece canalul legat de acesta este blocat la concentraţii fiziologice de ioni de magneziu (asemănători cu blocul realizat de anestezicele locale). Numai depolarizările repetate ale membranei vor evacua magneziul din canal şi acesta va deveni funcţional. Se pare că, pentru obţinerea acestui efect, glutamatul acţionează concomitent cu tahikininele.

În mod obişnuit însă, în urma unei excitaţii mecanotermice, glutamatul eliberat acţionează numai asupra receptorului AMPA, determinând excitaţii de scurtă durată.

Dacă însă stimulul este persistent şi/sau creşte în intensitate, determinând o eliberare repetată şi crescută de mediatori, atunci are loc activarea receptorului NMDA şi activarea canalului legat de acesta, fenomene care vor genera diferite forme de **hiperalgezie centrală**.

Acest fapt se petrece de regulă în durerea din inflamaţie.

Rezumând, ordinea în care sunt activaţi receptorii în durerea acută:

1. receptorul AMPA este activat de către glutamat;
2. receptorii NK1 şi NK2, pentru tahikinine;
3. receptorul NMDA este activat de către glutamat (şi, posibil, indirect, şi prin acţiunea tahikininelor) în cazul proceselor inflamatorii.

3.3.3.c. *Mediatori neproteici*
(în colaborare cu dr. biol. Dunărea G. Ionescu)

Purinele ca mediatori în procesul algezic

Se admite astăzi existenţa a numeroşi receptori şi subreceptori purinergici prezenţi în sistemul nervos central şi periferic în aparatul cardiovascular, aparatul digestiv, aparatul respirator, aparatul genito-urinar, muşchii netezi, piele, osteoclaste, timus, globule albe, plachete sanguine, splină, placentă (vezi tabelul 1) (Tuluc, 1999 ; Burnstock, 2001).

Tabelul 1. *Tipuri şi subtipuri de receptori purinergici*

AGONIST NESPECIFIC	Receptor	Subtip	Transmiterea mesajului
Adenozină	P_1	A_1 A_{2A} A_{2B} A_3	metabotropi cuplaţi cu diferite tipuri de proteine G
ATP/ADP	P_2X	P_2X_1 P_2X_2 P_2X_3 P_2X_4 P_2X_5 P_2X_6 P_2X_7	receptori ionotropi
	P_2Y	P_2Y_1 P_2Y_2 P_2Y_4 P_2Y_6 P_2Y_{11} P_2Y_{12}	Receptori metabotropi cuplaţi cu diferite tipuri de proteine G

Dintre aceştia, rol în procesul de iniţiere a durerii în periferie se atribuie receptorilor P_1A_2, P_2X_3 şi receptorului heteromultimeric $P_2X_{2/3}$. ATP-ul ce acţionează asupra acestor receptori poate proveni din terminaţiile nervoase simpatice, din celulele tumorale. Se consideră că la nivelul cornului dorsal medular, ATP-ul îşi exercită acţiunile în cadrul procesului de transmitere a nocicepţiei atât la nivel presinaptic, cât şi postsinaptic.

Presinaptic, ATP-ul ar acţiona prin intermediul receptorilor P_2X_3, favorizând eliberarea glutamatului, iar postsinaptic, prin subreceptorii P_2X_2, P_2X_4 şi P_2X_6.

Există date experimentale care arată că în anumite situaţii cum ar fi declanşarea unui proces inflamator, ATP-ul endogen poate atinge concentraţii capabile să stimuleze fibrele A δ şi C şi să iniţieze procesul dureros. Utilizându-se modelul testului cu formalină pe laba de

Scanned with OKEN Scanner

şobolan, s-a demonstrat că reacţia de răspuns are două faze – una iniţială, ce reflectă o activare directă a terminaţiilor nervoase senzoriale, şi una tardivă, rezultat al procesului inflamator. Această fază tardivă a fost contracarată prin administrare intratecală de ***suramină,*** antagonist nespecific al receptorilor P_2, ceea ce aduce argumentul necesar privitor la implicarea ATP-ului în transmiterea durerii împreună cu alte molecule eliberate în inflamaţie (Sawynok, 1997).

Într-un excelent *review* publicat recent (2001), Burnstock sugerează că:

– ATP-ul este eliberat ca un cotransmiţător de către:

- nervii simpatici, în cauzalgie (CRPS tip II) şi distrofia simpatică reflexă;
- celulele endoteliale ale vaselor mici în durerea de origine vasculară (inclusiv migrenă şi angor);
- celulele tumorale în diverse tipuri de cancer;
- celulele epiteliale ale viscerelor ca rezultat al distensiei (ureter, canal biliar, intestin, vagin, vezică biliară, vezică urinară) (Burnstock, 1996).

Se speră că aprofundarea acestor ipoteze şi evidenţierea unor antagonişti specifici şi selectivi ar putea duce la fundamentarea unor strategii analgezice adecvate fiecărui tip de durere.

Oxidul nitric

Ca urmare a activării receptorului NMDA, calciul intrat în neuron determină producerea altor mediatori prin intermediul activării enzimelor calciu-dependente. Două dintre aceste enzime sunt de importanţă particulară, şi anume **nitricoxid sintaza** şi **fosfolipazele.**

În urma acţiunii primei enzime, se obţine oxidul nitric (NO), un gaz ce acţionează ca mediator difuzabil (spre butonii presinaptici), presupunându-se un *feed-back* pozitiv eliberator de neuromediatori din fibrele C, ceea ce facilitează transmisia algică.

Implicaţii genetice. Mesageri terţi.

S-a constatat că pătrunderea calciului consecutiv activării receptorului NMDA nu activează numai enzimele sus-menţionate, ci şi unele gene. Astfel, se consideră că această activare ar putea avea loc la 15 minute după stimularea nociceptivă (mecanică, termică sau inflamatorie) şi consecinţele pot fi producerea unor proteine ce pot întreţine sau amplifica durerea.

Deoarece acest proces nu poate fi blocat, se consideră că este mai bine ca şi el să fie evitat prin administrare de analgezice în mod profilactic (*preemptive analgesia*).

Produşii proteici realizaţi prin procesul genetic menţionat mai sus acţionează ca **mesageri terţi**, controlând expresia altor gene implicate în sinteza factorilor de creştere a proteinelor ce constituie canale ionice ale unor peptide şi enzime (Jenson, 1996).

În urma unei excitaţii nociceptive (termică sau chimică), s-a observat că după câteva minute este indusă exprimarea unei protooncogene *c-fos* la nivelul măduvei spinării, în zona periapeductală, în nucleii parabrahiali şi la nivel talamic.

Stimularea supraspinală sau administrarea de morfină are capacitatea de a reduce exprimarea proteinei *fos* la nivel spinal.

S-a constatat că şi alte protooncogene sunt produse ca urmare a stimulării nociceptive. Acestea sunt: Krox24, C-jun, jun M, jun D, Fos B, NGL1-A, NGL1-B şi SRF.

Protooncogenele menţionate mai sus provoacă sinteza unor ARN mesageri care trec în citoplasmă, unde determină sinteza unor molecule precursoare ce conţin secvenţe neuropeptidice. Ulterior, enzimele specifice vor cliva aceste molecule eliberând peptide active algogene.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.3.d. Substanţe cu rol modulator al durerii la nivel spinal

Opioizii endogeni constituie un grup de substanţe intens studiate în cele două decenii ce au trecut de la identificarea lor. Întrucât ei vor fi trataţi într-un capitol special în secţiunea farmacologică a acestei lucrări, ne vom opri numai la rolul jucat la nivel spinal.

Se consideră în prezent admisă existenţa a două sisteme opioide : sistemul enkefalinergic şi endorfinergic (Hăulică, 1995). Neuronii enkefalinergici se găsesc la nivel medular (straturile 1 şi 2 Rexed) şi în numeroase formaţiuni supraspinale (formaţiunea reticulată, mezencefal, diencefal, telencefal).

DISTRIBUŢIA LOCURILOR DE BIOSINTEZĂ A POMC, proENK, proDIN		
Proopiomelanocortina (POMC)	***Proenkefalina (proENK)***	***Prodinorfina (proDIN)***
Formaţiunea reticulată	Nucleul median vestibular	Hipocampus
Locus ceruleus	Nucleu parabrahial	Corp striat
Amigdala	Hipocampus	Hipofiza
Nucleii talamici	Substanţa neagră	Nucleii hipotalamici
Nucleu accumbens	Amigdala	Substanţa cenuşie periapeductală
Septum ventral	Corp striat	Nucleii substanţei reticulate
Hipofiza	Zone corticale	
Nucleul arcuat hipotalamus	Nucleul olfactiv anterior	
Substanţa cenuşie periapeductală	Septum lateral	
Nucleul tractusului solitar	Hipofiza	
	Substanţa cenuşie periapeductală	
	Nucleii substanţei reticulate	
	Nucleii hipotalamici	

Se apreciază că există două etaje de control al durerii prin opioizi endogeni : un etaj inferior, medular, predominant enkefalinergic (conţine şi dynorfină), şi un etaj superior, diencefalic-mezencefalic, cu prezenţa ambelor sisteme, enkefalinergic şi endorfinergic.

Aşa cum am arătat anterior în descrierea mecanismului de poartă, în stratul 1-2 Rexed din cornul posterior se găsesc interneuroni inhibitori enkefalinergici ce pot fi activaţi atât de aferenţele periferice de tip tactil (fibrele A β), cât şi de fibrele desccendente supramedulare (substanţa cenuşie periapeductală, nuclei talamici). Enkefalinele eliberate de axonul acestui tip de neuron s-ar fixa pe receptorii opioizi (k şi μ) situaţi presinaptic pe fibrele A δ şi C (din lamina a IV-a), determinând inhibarea eliberării de mediatori algotransmiţători (Rang ; Hăulică ; Dickenson).

Receptori opioizi au fost identificaţi şi postsinaptic, rolul lor fiind însă insuficient cunoscut (Dickenson, 1996) (inhibarea răspunsurilor neuronilor spinali la efectele reziduale ale transmiţătorilor aferenţi).

Scanned with OKEN Scanner

Oricum, receptorii opioizi presinaptici formează majoritatea populaţiei (75%) de receptori opioizi spinali, fiind plasaţi în locuri „strategice" pentru controlul transmisiei senzoriale. S-a demonstrat că atât receptorii μ, cât şi cei δ, în situaţia în care sunt stimulaţi de către agonişti, determină hiperpolarizarea terminaţiilor fibrelor C prin deschiderea canalelor de potasiu, fenomene ce au ca efect reducerea eliberării de mediatori algogeni (Dickenson, 1994).

Serotonina prezentă la capătul fibrelor sistemului serotoninergic descendent (originar în nucleul *rafeului magnus*) blochează transmisia nociceptoare la locul conexiunii între fibrele aferente nociceptoare şi neuronii ce preiau informaţia chimică. A fost demonstrată prezenţa presinaptică la nivelul cornului posterior a subtipurilor de receptori 5HT1A, 5HT1B/1D, 5HT3 (în zonele superficiale ale cornului posterior) şi a 5HT1C şi 5HT2 (în toată substanţa cenuşie a cornului posterior).

Noradrenalina e prezentă la capătul fibrelor unui sistem descendent inhibitor cu origine în *locus ceruleus*. Acţiunea se exercită prin receptorii α2 spinali. Recent, a fost emisă o teorie care stabileşte corelaţii strânse între sistemul adrenergic (de alarmă) şi sistemul opioid (de modulare), teorie ce încearcă explicarea unor dereglări patologice (stres, şoc, sindrom de abstinenţă etc.) (Aurelia Cristea).

3.3.3.e. Neuromodulatorii potenţiali

Un rol modulator al durerii la acest nivel se mai atribuie, pe baza dovezilor experimentale, unor molecule cu structuri chimice foarte variate, molecule cunoscute pentru implicarea în numeroase alte procese fiziologice şi patologice. Dintre aceste molecule menţionăm : GABA (cu receptorii GABA A şi GABA B), glicina, adenozina, histamina, acetilcolina, calcitonina, somatostatina, neuropeptida Y, colecistokinina, galanina ş.a. Prezenţa tuturor acestor molecule în transmiterea şi modularea fenomenului algic ne oferă o dovadă concludentă asupra complexităţii acestui fenomen ce reprezintă un câmp deosebit de investigaţie pentru algeziologie.

3.3.4. Hiperalgezia şi fenomenul de înteţire (wind-up) (în colaborare cu dr. Irina M. Jaba)

Clasic se considera că în transmiterea durerii sunt implicate trei componente, şi anume : neuronul de ordinul I (cu sediul corpului neuronal în ganglionul spinal), care aduce informaţia nociceptivă din periferie ; neuronul de ordinul II, situat în cornul dorsal al măduvei şi al cărui axon se încrucişează şi trece în fasciculul spinotalamic urcând spre talamus ; neuronul de ordinul III din talamus al cărui axon se proiectează în girusul postcentral. Aceste căi, deşi sunt corecte, reprezintă numai o parte din complexul proces al transmiterii şi modulării nociceptive. Într-o ***abordare modernă***, acest proces complex cuprinde :

- receptorii periferici ;
- căile nervoase ;
- mecanisme spinale şi tracturi ascendente ;
- trunchiul cerebral, talamusul, cortexul şi alte regiuni ;
- căile descendente.

Scanned with OKEN Scanner

Aducerea în atenţie a variatelor tipuri de receptori nociceptivi (mecanici, termici, chimici, polimodali) a permis şi definirea noţiunilor de ***durere primară*** (bine localizată, ascuţită, de scurtă durată, datorată stimulării mecanoreceptorilor) şi ***durerea secundară*** (durere surdă, difuză, prelungită, datorată stimulării receptorilor polimodali). Durerea viscerală este predominant durere secundară.

Evidenţierea aminoacizilor excitatori (glutamat, aspartat) şi a receptorilor acestora a permis descoperirea implicării lor în transmiterea neuronală, în algezie şi analgezie, precum şi în procesele de plasticitate neuronală. De departe cel mai interesant receptor este NMDA, implicat în fenomenul *wind-up* („înteţire"), care constituie subiectul prezentării de faţă.

Definirea conceptelor

1. *Fenomenul de „înteţire"* – de amplificare persistentă, *wind-up* – a fost descris cu mai mult de 30 de ani în urmă (17) ca fiind creşterea progresivă a duratei şi amplitudinii potenţialelor de acţiune în neuronii cornului dorsal, secundar stimulării repetate şi constante a fibrelor primare aferente C (şi ocazional prin stimularea fibrelor A δ) (22). Fenomenul este obţinut experimental prin stimularea cu frecvenţe între 0,3 şi 2 Hz, iar amplificarea răspunsului durează maxim câteva minute de la încetarea stimulării. Fenomenul de „înteţire" este probabil cea mai bună justificare pentru apariţia durerii secundare (o *„amplificare persistentă"* a durerii) (18).

2. *Potenţarea prelungită – „long-term potentiation", LTP* – a fost definită iniţial ca fiind amplificarea răspunsurilor postsinaptice ca urmare a stimulării căilor aferente. Constă în creşterea rezistenţei sinaptice, mecanism prin care neuronii îşi pot modifica funcţiile şi pot „învăţa". Potenţarea prelungită este în prezent principalul model experimental pentru studierea plasticităţii sinapselor hipotalamice care stă la baza fenomenelor de învăţare şi memorie de scurtă durată.

   Descris iniţial la nivelul hipocampusului, fenomenul a fost evidenţiat ulterior la nivelul neuronilor spinali. Presupune o stimulare cu stimuli subintranţi de cca 100 Hz şi persistă timp de ore sau chiar zile de la încetarea stimulării (27).

3. *Sumarea temporală – „temporal summation"* – a stimulilor dureroşi repetaţi este o corelaţie fizico-psihică a fenomenului de „înteţire". Sumarea temporală a durerii secundare apare la stimularea cu impulsuri de intensitate constantă, la intervale de timp mai mici de 3 secunde. Sumarea temporală este produsă de stimularea cu prag înalt a fibrelor C sau A δ (21, 16).

   În clinică folosim termenul *sumare temporală anormală – „wind-up like pain"* sau *durere tip „înteţire"* – pentru a defini hiperalgezia secundară, o durere cu intensitate crescătoare, care se extinde înafara teritoriului stimulat şi se menţine secunde sau minute după încetarea stimulării (25).

4. *Hipersensibilizarea centrală – „central sensitisation"* – reprezintă un important mecanism fiziopatologic al durerii cronice, o susceptibilitate crescută la durere. Se manifestă printr-o creştere a activităţii spontane, o hiperexcitabilitate, o creştere a capacităţii de recepţie a ***neuronilor centrali cu profil funcţional multiplu*** (*wide dynamic range neurons, WDR*); creşterea este secundară unei hiperactivităţi la nivelul aferenţelor primare, datorită unor leziuni tisulare sau nervoase (4, 29).

Tabelul 2. *Legenda abrevierilor utilizate*

NMDA – N-metil-D-aspartat	Glu – glutamat
AMPA – acid α-amino-3-hidroxi-5-metil-4izoxazol-propionic	DXM – dextrometorfan
LTP – *long term potentiation*, potenţare prelungită	DXO – dextrorfan
WDR – *wide dynamic range neurons*, neuroni cu profil funcţional multiplu	PCP – fenciclidina
EAA – *excitatory amoni-acids*, aminoacizi excitatori	APV – AP5, 2-amino-5-fosfovalerat
Gly – glicina	AP7 – 2-APH, 2-amino-7-fosfonoheptanoat
	CPP – acid 3-[2-carboxipiperazin-4-yl]-propil-1-fosforic
	MK-801 – dizocilpina

Mecanisme de producere a fenomenului de „înteţire”

1. Aminoacizii excitatori

Funcţiile nervoase se desfăşoară rapid şi presupun implicarea unor neurotransmiţători – aminoacizi excitatori şi inhibitori. În transmisia durerii acute şi cronice, un rol deosebit au aminoacizii excitatori (EAA) – glutamatul şi aspartatul, iar la nivel medular şi glicina. În general, glutamatul este considerat mai important decât aspartatul (sau cel puţin mai bine studiat), de aceea receptorii pentru EAA sunt denumiţi ***receptori glutamat***.

2. Receptorii aminoacizilor excitatori

Până în prezent au fost identificate patru tipuri de receptori glutamat:

- receptorul NMDA (N-metil-D-aspartat): receptor ionotropic localizat la nivelul neuronilor postsinaptici. Este cuplat cu un canal ionic care permite ionilor de calciu şi sodiu să intre în celulă, iar ionului de potasiu să iasă din celulă;
- receptorul AMPA: receptor ionotropic;
- receptorul metabotropic (cuplat cu sistemul inozitolfosfat);
- receptorul kainat: receptor ionotropic.

3. Receptorul NMDA

Receptorul NMDA este unul dintre cele patru subtipuri de receptor glutamat. Se consideră actualmente că receptorul NMDA este responsabil de „durerea patologică”, acest receptor fiind activat în condiţiile unei stimulări persistente şi/sau de lungă durată.

a. Subreceptori

Aşa cum s-a demonstrat la şoareci, există ***trei tipuri*** de receptori NMDA, fenomen care se extinde probabil şi la om. Cele trei tipuri sunt localizate în cerebel, talamus şi cortex. Acţiunea antagoniştilor este diferită în mod subtil pe aceste subtipuri de receptor. Excepţie face dextrometorfanul, care prezintă un spectru de acţiune diferit pe aceşti subreceptori.

Receptorul NMDA este constituit din mai multe tipuri de subunităţi notate NR_1 (prezente în cea mai mare parte a creierului) şi NR_2 (cu subtipurile NR_{2A}, NR_{2B}, NR_{2C}, NR_{2D}, prezente în hipocamp, cortex şi cerebel). Interesantă a fost descoperirea că subunitatea NR_1

Scanned with OKEN Scanner

poate forma singură un receptor NMDA funcţional, permeabil pentru ioni, în timp ce NR_2 formează receptorul numai în asociere cu NR_1.

Relativ recent a fost admis următorul posibil algoritm de desfăşurare a acţiunii agoniştilor NMDA la nivel sinaptic (fig. 1).

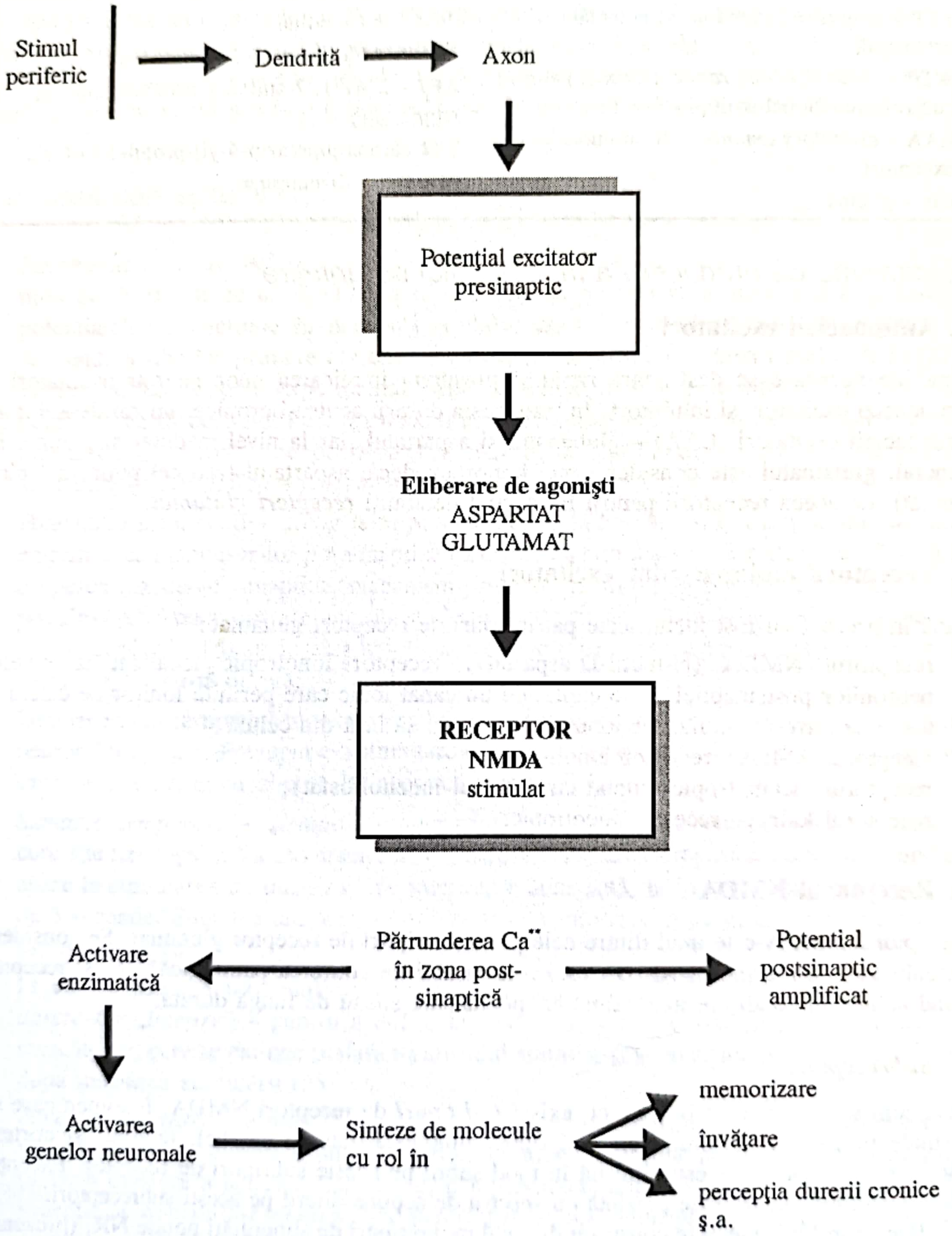


Figura 1. *Activarea receptorului NMDA : efecte fiziologice şi fiziopatologice*

b. Mecanismul de activare

Receptorul NMDA prezintă şapte situsuri de legare distincte şi este cuplat cu un canal de calciu. Două dintre ele sunt situate pe exteriorul celulei – situsurile pentru agonişti, notate EAA şi Gly. Acestea corespund aminoacizilor excitatori (glutamat şi aspartat) şi glicinei. Ambele situsuri trebuie să fie ocupate înainte ca acest canal să se deschidă suficient pentru trecerea oricăror ioni. Secundar cuplării celor doi agonişti (glutamat/aspartat plus glicină) se produce deschiderea canalului suficient pentru ca ionul de K^+ să treacă. Un al treilea loc cu rol reglator este locul de legare a poliaminelor, astfel că în condiţii normale, activarea acestor trei locuri determină deschiderea canalului ionic. Există însă şi două zone de legare în partea internă a canalului de care se pot lega doi ioni ce determină blocarea canalului ionic şi anume magneziul şi zincul. Magneziul îşi exercită acţiunea blocantă voltaj-dependent, în timp ce zincul inhibă conducerea prin canal într-o modalitate voltaj-independentă.

La potenţial de repaus canalul este blocat de ionul de Mg^{2+}. Acest ion permite potasiului să treacă, dar împiedică intrarea Ca^{2+}. Aminoacizii excitatori, acţionând pe receptorii non-NMDA, produc un potenţial excitator postsinaptic rapid, depolarizarea deplasând Mg^{2+} de pe canalul ionic al receptorului NMDA (alte neuropeptide induc un potenţial sinaptic lent, dar cu acelaşi efect) şi permiţând ionului de Ca^{2+} să pătrundă în celulă (fig. 2) (18).

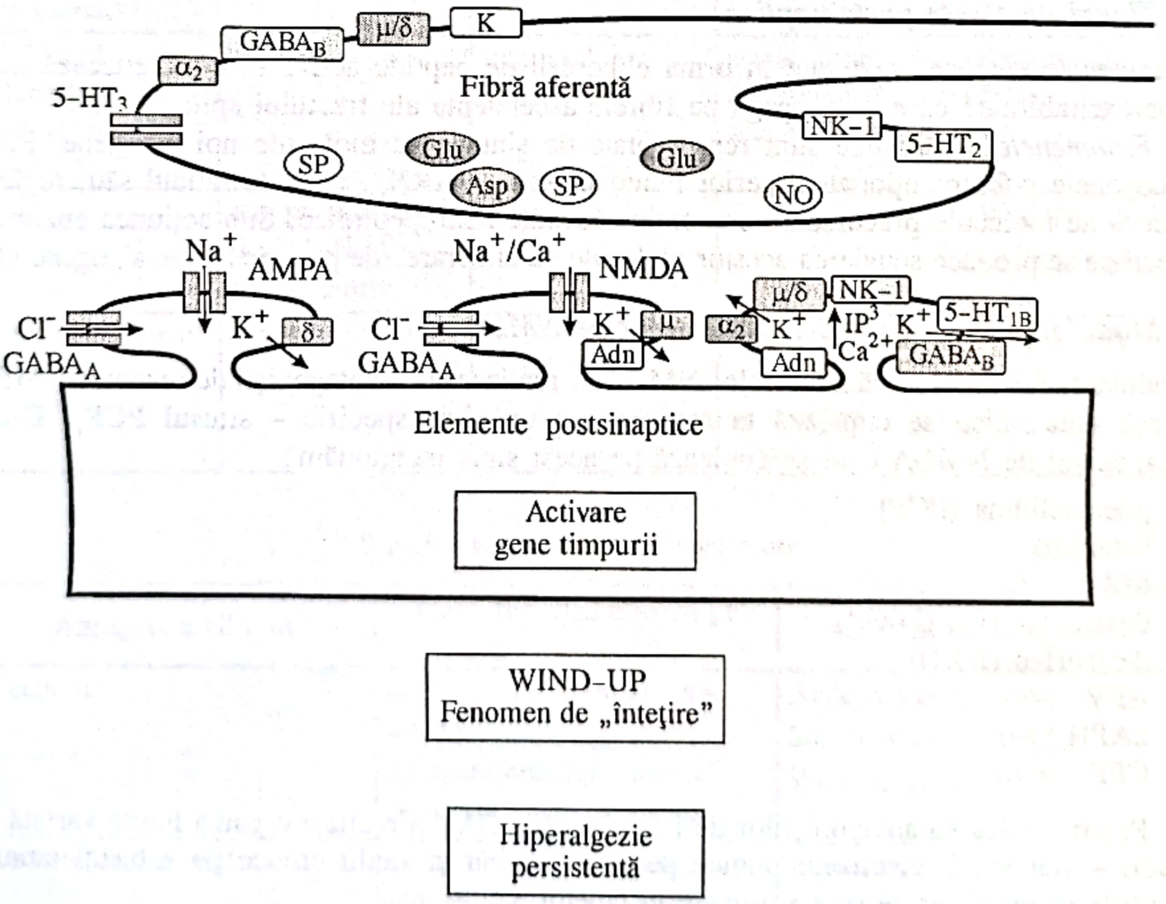


Figura 2. *Generarea fenomenului de „înteţire" la nivel spinal*

c. Transmiterea semnalului

Intrarea calciului în celulă activează enzimele Ca^{2+}-dependente şi declanşează o serie de procese biochimice intracelulare:

- activarea ***tirozinkinazelor*** cu fosforilarea proteinelor de pe membrana receptorului;
- activarea ***nitric oxid sintazei*** cu obţinerea de oxid nitric, gaz care acţionează ca un mediator retrodifuzibil. Se realizează astfel un feedback pozitiv asupra butonilor presinaptici ai fibrelor C, cu eliberare de neuromediatori care facilitează transmisia algică;
- activarea unor ***gene timpurii***, care codează factori reglatori ai sintezei unor proteine ce pot întreţine sau amplifica durerea. Aceste proteine acţionează ca mesageri terţi, reglând expresia unor protooncogene *c-fos*.

Rezultatul acestor modificări biochimice este potenţarea prelungită a unor sinapse particulare, cu inducerea unor modificări persistente ale excitabilităţii neuronale (hiper-excitabilitate). Se presupune că modificările excitabilităţii celulare induse de influxul de calciu de la nivelul receptorului NMDA stau la baza procesului de „înteţire" şi hiper-sensibilizare centrală (3).

d. Tipuri de efecte postsinaptice

Fenomenele electrice rezultate în urma eliberării de peptide active se concretizează într-o hiperexcitabilitate care se propagă pe fibrele ascendente ale tractului spinotalamic.

Fenomenele biochimice sunt reprezentate de sinteza de molecule noi algogene. Proto-oncogenele *c-fos* menţionate anterior induc sinteza de ARN_m, care, la rândul său, reglează sinteza de molecule precursoare ce conţin secvenţe neuropeptidice. Sub acţiunea enzimelor specifice se produce scindarea acestor molecule cu eliberarea de peptide active algogene (18).

e. Modularea farmacologică a efectelor pe NMDA

Modularea farmacologică a efectelor NMDA se realizează cu antagonişti de receptor NMDA. Aceşti antagonişti se cuplează la receptor pe un situs specific – situsul PCP_1. Dintre antagoniştii de NMDA care se cuplează pe acest situs menţionăm:

- phenciclidina (PCP)
- ketamina
- MK-801 (dizocilpina)
- dextrometorfan (DXM)
- dextrorfan (DXO)
- APV
- 2APH
- CPP

Pentru evaluarea antagoniştilor de receptori NMDA s-a realizat o gamă foarte variată de studii – atât studii electrofiziologice pe animale, cât şi studii clinice pe subiecţi umani. **Studiile experimentale** sunt rezumate în tabelul 3.

În cursul acestor studii experimentale, un aspect particular observat este inhibarea fenomenului de „înteţire" de la nivelul cornului dorsal medular nu doar de antagoniştii NMDA, ci şi de un antagonist al situsului pentru glicină (2).

Studiile clinice (tabelul 4) au urmărit: **i)** modularea fenomenului de sumare temporală (studii realizate pe voluntari sănătoşi), cât şi **ii)** modularea durerii tip „înteţire" – sumarea temporală anormală (studii clinice controlate pe pacienţi cu durere cronică).

Tabelul 3. *Studii experimentale pe animale asupra efectului antagoniştilor de receptori NMDA*

Antagonist	Tip de antagonist	Cale adm.	Acţiune	Referinţă bibliografică
Ketamina	neselectiv necompetitiv	intratecal	scade toleranţa la morfină ; ameliorează efectul analgezic	Yamamoto & Yash, 1992
MK 801 (dizocilpina)	selectiv necompetitiv	intratecal	scade hiperestezia şi alodinia	Yamamoto & Yash, 1992 Ma & Woolf 1995
APV (AP5 ; 2-amino-5-fosfov alerat)	selectiv competitiv	intratecal	scade hiperestezia după leziuni nervoase ; scade alodinia	Yamamoto & Yash, 1992
AP7 (2-APH ; 2-amino-7-fosfon oheptanoat)	selectiv	intratecal		Straats & Mitchell, 2000
CPP (acid 3-[2carboxipipera zin4-yl]-propil-1-fosforic)	selectiv	intratecal	scade fenomenul de „înteţire" ; scade hiperalgezia	Kristensen, 1994
PCP	mai puţin selectiv decât MK-801 necompetitiv			Watkins, 1994 Collingridge, 1994
7 clorokynurenat			inhibă nocicepţia scade cantitatea de morfină administrată	Chapman & Dickenson, 1992

Tabelul 4. *Studii clinice controlate*

Antagonist NMDA	Caracteristica durerii pe care o inhibă	Referinţa bibliografică
Ketamina	scade sumarea temporală a durerii scade durerea tip „înteţire" scade alodinia mecanică	Andersen *et al.*, 1996 Stubhaug *et al.*, 1997 ; Warncke *et al.*, 1997
Dextrometorfan (DXM)	scade sumarea temporală a durerii	Price *et al.*, 1994
Amantadina	scade durerea tip „înteţire"	Pud *et al.*, 1998
CPP	scade hiperalgezia	Kristensen *et al.*, 1992
Memantina	analgezie în durerea neuropatică	Black *et al.*, 1996 Bresink *et al.*, 1996

Scanned with OKEN Scanner

i) Studiile pe voluntari sănătoşi argumentează faptul că sumarea temporală a durerii depinde de activarea receptorului NMDA, aducând dovada clinică necesară pentru a demonstra că hipersensibilizarea centrală implică receptorii NMDA (5).

ii) Studiile clinice controlate la pacienţi cu durere cronică au arătat că antagoniştii de receptori NMDA inhibă durerea tip „înteţire" din ariile cu hiperalgezie secundară (sumarea temporală anormală a durerii). Ei inhibă în aceeaşi măsură şi alte caracteristici ale durerii anormale – caracteristici legate de fenomenul de hipersensibilizare centrală (alodinia mecanică, durerea spontană continuă). O ipoteză interesantă se referă la capacitatea antagoniştilor de receptori NMDA de a regla în sens negativ hiperexcitabilitatea centrală (5).

Rezultatele studiilor clinice făcute la pacienţi cu durere cronică sugerează că receptorul NMDA ar putea reprezenta o nouă ţintă în modelarea fenomenelor de sumare temporală anormală a durerii. În condiţiile unei intervenţii chirurgicale, fenomenele de sumare temporală anormală şi de hipersensibilizare centrală se produc şi sub anestezie generală, conducând la apariţia durerii postoperatorii. De aceea s-a introdus conceptul, controversat încă, de *preemtive analgesia* (*analgezia profilactică*) – administrarea preoperatorie de antagonişti de NMDA (ketamina) sau alte analgezice, în scopul inhibării sumării temporale anormale a durerii şi prevenirii durerii postoperatorii (18).

Mai multe studii s-au concentrat asupra combinării de antagonişti ai receptorilor NMDA (care ar trebui să inhibe fenomenul de „înteţire") cu opioizi (aceştia inhibând activitatea iniţială a neuronilor fibrelor C). Administraţi singuri, opioizii inhibă fenomenul de „înteţire" doar la doze mari, însă acţionează sinergic cu antagoniştii NMDA, aşa încât inhibiţia observată a nocicepţiei după această asociere a fost echivalentă cu cea produsă de opioidul simplu la o doză de zece ori mai mare. De exemplu, în timp ce ketamina singură inhibă doar durerea tip „înteţire", ketamina în combinaţie cu morfina reduce atât durerea tip „înteţire", cât şi durerea spontană (26).

Blocanţii de NMDA inhibă atât sumarea temporală pe arii cutanate normale, cât şi durerea de tip „înteţire" din ariile cu hiperalgezie secundară.

Relaţia „înteţire" – hipersensibilizare centrală

Studii recente se concentrează asupra interrelaţiei existente între fenomenele de „înteţire", sumare temporală şi hipersensibilizare centrală. Datele acumulate indică faptul că explorarea fenomenelor de „înteţire" şi sumare temporală a adus informaţii privind unele dintre mecanismele complexe ale fenomenului de hipersensibilizare centrală.

1. Studii experimentale

În perioada primelor studii referitoare la fenomenul de „înteţire", în literatură a existat tendinţa asimilării fenomenului de „înteţire" ca sinonim cu hipersensibilizarea centrală.

Au fost realizate studii pe măduva spinală de pisică, prin înregistrarea extracelulară a activităţii neuronilor din cornul posterior. Rezultatele au generat supoziţia că sumarea potenţialelor excitatorii lente induce depolarizarea cumulativă a membranei postsinaptice, având ca rezultat amplificarea potenţialelor de acţiune – fenomenul de „înteţire" (22).

Fenomenul de „înteţire" este un răspuns artificial la stimularea sincronă repetitivă a fibrelor C în condiţii experimentale. Spre deosebire de acesta, hipersensibilizarea centrală este rezultatul stimulării asincrone a fibrelor primare aferente în urma unor leziuni tisulare sau nervoase. De aceea unii autori consideră în prezent că *fenomenul de „înteţire" şi hipersensibilizarea centrală trebuie considerate două fenomene distincte* (30).

Înregistrările extracelulare ale activității neuronilor nociceptivi din cornul dorsal arată că fenomenul de „înteţire" este unul dintre iniţiatorii hipersensibilizării centrale şi influenţează doar unele dintre mecanismele acesteia. Argumentul este asocierea înteţirii potenţialelor de acţiune din neuronii cornului dorsal cu creşterea capacităţii de recepţie a neuronilor cu profil funcţional multiplu (WDR). Însă hiperexcitabilitatea neuronilor WDR poate fi menţinută şi de stimularea cu frecvenţă mică a fibrelor C (stimulare care nu induce fenomenul de „înteţire") (13).

O altă controversă este legată de aprecierea generală a fenomenului de „înteţire" ca fiind o caracteristică generală a tuturor sistemelor nociceptive. Argumentele contra au fost aduse de un studiu realizat pe măduva de iepure decerebrat, când, după stimularea fibrelor aferente somatice şi viscerale, fenomenul de „înteţire" s-a manifestat numai în cazul modelului de reflex tardiv somato-somatic (nu şi în cazul reflexului viscero-somatic) (14).

De asemenea, trebuie făcută diferenţierea între fenomenul de „înteţire" şi *potenţarea prelungită*. Aceasta din urmă este expresia unui răspuns amplificat al neuronilor WDR ai cornului dorsal, ca urmare a unei stimulări cu impulsuri subintrante.

Lăsând deoparte controversele ridicate de rezultatele studiilor experimentale, rămâne totuşi întrebarea dacă manipularea farmacologică în studii experimentale a fenomenelor de „înteţire" şi sumare temporală va avea relevanţă în tratamentul durerii cronice la om.

2. Studii clinice

a. Studii la voluntari sănătoşi

Deoarece înregistrarea *in vivo* a fenomenului de „înteţire" din neuronii cornului dorsal la om nu este posibilă, s-au utilizat metode de evaluare a fenomenului de sumare temporală ca model clinic echivalent al fenomenului de „înteţire".

Studii realizate pe voluntari sănătoşi au evidenţiat sumarea temporală a stimulilor dureroşi electrici, mecanici şi termici. Fenomenul a fost demonstrat atât la nivel tegumentar şi muscular, cât şi la nivel visceral, sugerând că ar fi un fenomen generalizat la nivelul sistemelor nociceptive. Sumarea temporală este influenţată de o serie de variabile ca sexul (este mai crescută la femei) sau vârsta (sumarea temporală este absentă în cazul stimulării termice la bărbaţi vârstnici) (9).

Rămâne discutabilă ipoteza folosirii sumării temporale ca model de hipersensibilizare centrală. Există studii care arată că hiperalgezia secundară care înconjură aria unei incizii chirurgicale este asociată cu o sumare temporală anormală (durere tip „înteţire"), deci hipersensibilizarea centrală este însoţită de modificări ale sumaţiei temporale, dar sunt şi alte studii care sugerează că hipersensibilizarea centrală poate fi indusă fără modificări ale sumaţiei temporale. De aceea pare adecvat să considerăm sumarea temporală o corelaţie clinică a fenomenului de „înteţire", aflată în interrelaţie cu hipersensibilizarea centrală (19).

b. Studii la pacienţi cu durere cronică

La pacienţi cu durere cronică, sumarea temporală a durerii poate fi anormală (durere tip „înteţire"), comparativ cu voluntarii sănătoşi. Fenomenul reprezintă probabil o modificare patologică a unui răspuns fiziologic. Recent a apărut ipoteza că sumarea temporală anormală este indusă de hiperexcitabilitatea neuronilor centrali cu profil funcţional multiplu, ca urmare a hipersensibilizării centrale. Mecanismul constă probabil în amplificarea răspunsurilor normale (produse de activarea cu prag înalt a fibrelor nociceptive C şi Aδ) ca urmare a activării cu prag scăzut a fibrelor mecanoreceptoare Aβ (7).

Observaţiile clinice (tabelul 4) indică faptul că în cadrul aceluiaşi sindrom dureros pot fi prezente diferite tipuri de sumare temporală anormală. De asemenea, se pune întrebarea

Scanned with OKEN Scanner

dacă tehnicile care normalizează sumarea temporală anormală au capacitatea de a inhiba şi alte caracteristici patologice ale percepţiei dureroase (persistenţa durerii, alodinia). Studiile realizate în această direcţie au condus la rezultate contradictorii, sugerând că diversele tipuri de durere anormală au la bază mecanisme foarte variate (5).

Tabelul 5. *Studii clinice referitoare la fenomenul de durere tip „înteţire" realizate cu stimuli mecanici nedureroşi*

Arie tegumentară stimulată	Durere tip „înteţire"	Referinţă bibliografică
dureroasă : nevralgie postherpetică	+	Eide *et al.*, 1994
dureroasă : durere neuropatică postleziune spinală traumatică	+	Eide *et al.*, 1996
dureroasă : arie cutanată denervată	±	Stubhaug *et al.*, 1999
nedureroasă : arie cutanată normală	–	Stubhaug *et al.*, 1999
dureroasă : nevralgie postherpetică	+	Stubhaug *et al.*, 1999
dureroasă : durere neuropatică trigeminală	+ +	Eide & Rabben, 1998
nedureroasă : durere neuropatică trigeminală	±	Eide & Stubhaug, 1998

Modularea sumaţiei temporale este realizată atât de stimulii aferenţi excitatori, cât şi de căile supraspinale descendente inhibitorii (lezarea lor va amplifica exprimarea fenomenului de „înteţire") (10).

Pe baza acestor informaţii, se poate conchide că sumarea temporală a durerii demonstrează o hiperexcitabilitate centrală datorată hipersensibilizării centrale (5).

Remarce finale

Evidenţierea fenomenului de „înteţire", un mijloc strategic important în studierea mecanismelor hipersensibilizării centrale. Totuşi, fenomenul de „înteţire" este un răspuns indus experimental, care ilustrează doar o parte din mecanismele complexe care stau la baza hipersensibilizării centrale observate la om.

Informaţiile variate provenite din studiile experimentale pe animale susţin ipoteza că fenomenul de „înteţire" depinde de activarea receptorilor NMDA. În mod similar, în cazul studiilor pe subiecţi umani, s-a dovedit că sumarea temporală şi durerea tip „înteţire" par să depindă tot de activarea receptorilor NMDA.

Acţiunea inhibitorie a antagoniştilor de NMDA asupra fenomenelor de „înteţire", hipersensibilizare centrală şi durere tip „înteţire" oferă o bază solidă în vederea folosirii acestor parametri în contextul unor modele experimentale pentru aprecierea eficacităţii noilor medicamente potenţial utile în tratamentul durerii neuropatice şi, de ce nu, în stabilirea unor strategii analgezice.

Scanned with OKEN Scanner

21. Price, D.D. – „Charactersing central mechanisms of pathological pain states by sensory testing and neurophysiological analysis", in K.L. Casey (ed.), *Pain and Central Nervous System Disease : The Central Pain Syndromes*, Raven Press, New York, 1991, pp. 103-105.
22. Price, D.D., Hull, C.D., Buckwald, N.A. – „Intracellular responses of dorsal horn cells to cutaneous and sural fibre stimuli", *Exp. Neurol.*, 1971, 33, pp. 291-309.
23. Pud, D., Eisenberg, E., Spitzer, A., Adler, R. – „The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients : A double-blind, randomised, placebo-controlled trial", *Pain*, 1998, 75, pp. 349-354.
24. Straats, P.S., Mitchell, V.D. – „Progress in anesthesiology : future drectons for intrathecal therapies", *Online Pain Journal*, April 2000.
25. Stubhaug, A., Breivic, H., Eide, P.K. – „Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppresor of central sensitisation to pan following surgery", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, pp. 124-132.
26. Stubhaug, A., Eide, P.K. – „The combination of oral morphine and ketamine improves pain relief in postherpetic neuralgia compared with morphine or ketamine alone", *Pain*, 1999.
27. Svendsen, F., Tjolsen, A., Hole, K. – „LTP of spinal Ab and C fibres evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation", *NeuroReport*, 1997, 8, pp. 3427-3430.
28. Warncke, T., Stubhaug, A. – „Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppreses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man : a double blind, cross-over comparison with morphne and placebo", *Pain*, 1997, 72, pp. 99-106.
29. Willis, W.D., Sluka, K.A., Reese, H. – „Cooperative mechanisms of neurotransmitter action in central nervous sensitization", *Prog. Brain Res.*, 1996, 110, pp. 151-166.
30. Woolf, C.J. – „Wind-up and central sensitisation are not equivalent", *Pain*, 1996, 66, pp. 105-108.
31. Yamammoto, T., Yash, T.L. – „Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve. Excitatory aminoacid antagonists", *Pain*, 1992, 49, pp. 121-128.

3.4. Etapa de integrare și organizare a durerii

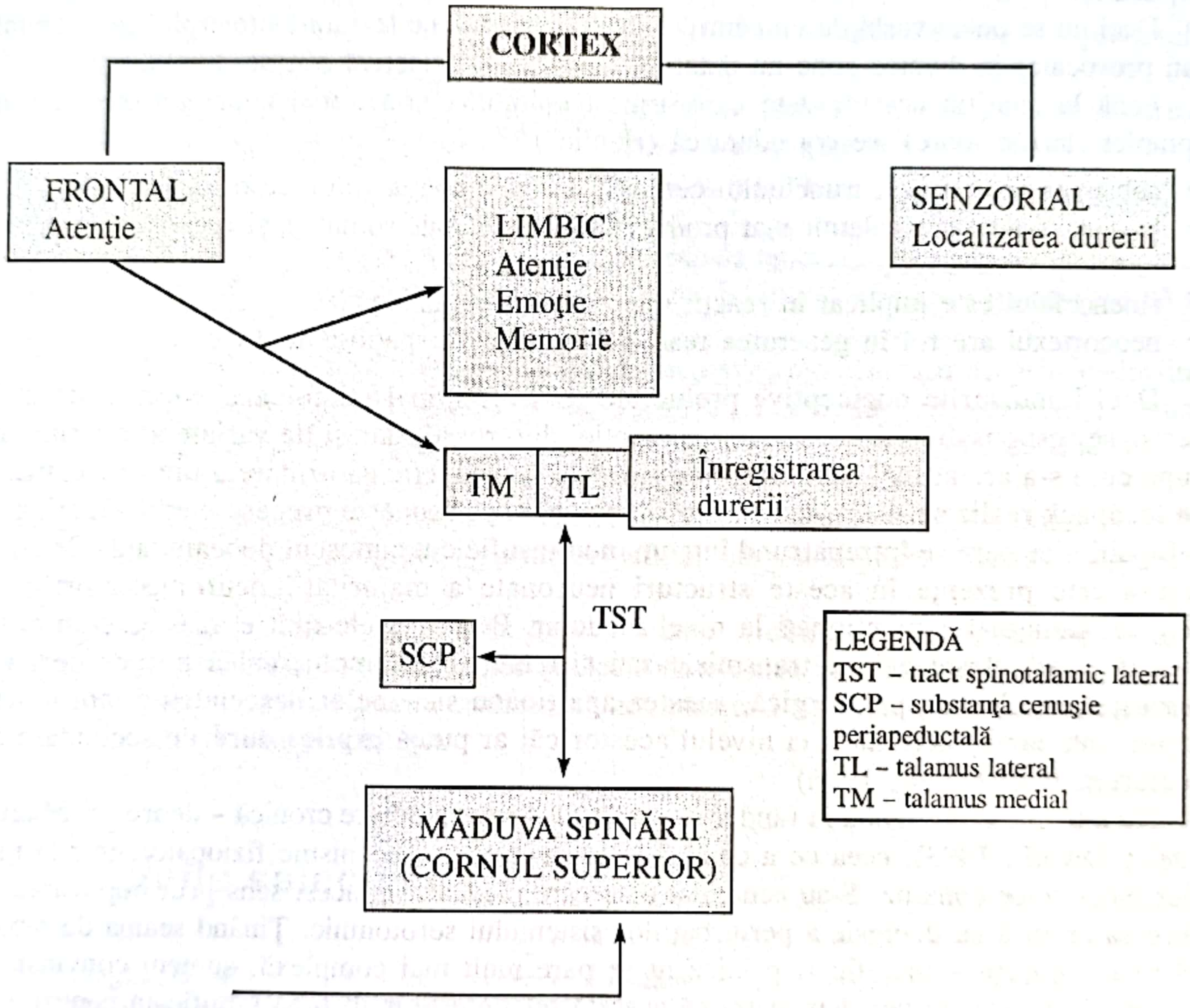
Formaţiunile supraspinale implicate în durere sunt (după cum au fost prezentate în partea de anatomie) numeroase, fiind situate în trunchiul cerebral, talamus, hipotalamus, nucleii subcorticali şi, evident, pe cortex. Într-un studiu recent, Wall (1996) se delimitează de autorii care consideră că fiecare structură asigură un alt aspect al durerii, inclus într-unul din următoarele 5 mecanisme :

- reflexele de flexie ;
- răspusurile imune, endocrine, respiratorii, vegetative ;
- senzaţia de durere şi percepţia ei ;
- răspunsurile afective de suferinţă şi nefericire ;
- comportament, învăţare, memorizare.

După autorul citat, cele cinci categorii sunt variabile independente generate prin mecanisme separate, dar detectate printr-un proces unitar integrat la nivelul creierului. Autorul aduce ca argument în favoarea abordării sale faptul că în multe situaţii clinice nu există o corelaţie directă între leziune şi nivelul durerii. Autorul apelează la date statistice şi arată că analiza celor care se prezintă cu leziuni acute deschise în serviciul de triaj demonstrează că 40% dintre pacienţi nu se plâng de durere, 40% se plâng exagerat faţă de gravitatea leziunii, iar

numai 20% răspund proporţional cu leziunea pe care o prezintă. Un alt argument îl reprezintă dispariţia durerii la mulţi pacienţi după administrarea unui placebo. Pe de altă parte, există situaţia unor dureri refractare la tratament, ca migrena, nevralgia de trigemen, durerile centrale, unde nu se poate dovedi clar originea stimulului nociceptiv.

INTEGRAREA ANATOMICĂ A VARIATELOR COMPONENTE ALE SENZAŢIEI DUREROASE



Utilizându-se tomografia cu emisie de pozitroni (PET) şi imaginile de rezonanţă magnetică nucleară funcţională (FNMR) care pot localiza regiuni care îşi modifică activitatea oferind informaţii superioare metodelor electrofiziologice, s-au pus în evidenţă următoarele formaţiuni sau arii care îşi schimbă activitatea în timpul procesului dureros:

Cortex	
ariile senzitivo-senzoriale	1-4
cortexul premotor	6
cortexul parietal	7 şi 37-40
cortexul frontal	8-10 şi 43-47
cortexul cingular	24 şi 32
insula	14
cortexul occipital	19

Scanned with OKEN Scanner

Structuri subcorticale: talamus, putamen, caudat, hipotalamus, amigdală, substanţa cenuşie periapeductală, hipocamp, nucleul roşu, nucleul pulvinar, vermisul cerebelos (Wall, 1996).

Mai mult, aceste cercetări au arătat că leziunile acute se traduc printr-o activare a acestor structuri, în timp ce la pacienţii cu durere cronică se remarcă o scădere a activităţii. O altă descoperire a fost faptul că girusul cingulat anterior se activează numai în partea dreaptă, indiferent de care parte a corpului este generată durerea, fapt ce nu are deocamdată explicaţie.

Deci nu se poate vorbi de un centru al durerii, deoarece leziunile creierului (accidentale sau provocate) în diverse zone nu determină analgezie selectivă sau de durată.

Până la apariţia acestor date care aruncă o lumină nouă, mai cuprinzătoare (dar nu complet clarificatoare), se considera că (Hăulică):

- substanţa reticulată a trunchiului cerebral este sediul reacţiilor de orientare;
- la nivel talamo-hipotalamic s-ar produce reflexe generale somatice şi vegetative implicate în reacţiile de stres;
- rinencefalul este implicat în reacţii mnezice şi emoţionale;
- neocortexul are rol în generarea reacţiilor adaptative spaţio-temporale.

Deci impulsurile nociceptive prelucrate la nivel spinal stimulează ulterior structuri nervoase responsabile de generarea percepţiei dureroase, dar şi de variate alte structuri, după cum s-a arătat mai sus, cu rol de limitare şi protecţie ca urmare a unor mecanisme de feedback realizate printr-un mecanism complex ce reuneşte procese electrofiziologice şi biochimice care se întrepătrund într-un mod insuficient cunoscut deocamdată. Oricum, sigură este prezenţa în aceste structuri neuronale a majorităţii neuromediatorilor şi neuromodulatorilor menţionaţi la nivel medular. Pentru unele dintre acestea s-au putut identifica adevărate căi de transmisie sau sisteme, de exemplu, calea noradrenergică, serotoninergică sau opioidergică, acestea aparţinând sistemelor descendente inhibitorii. Lipsa (inhibarea) activităţii la nivelul acestor căi ar putea explica durerile secundare de deaferentare (Neamţu, 1996).

Nu a trecut neobservată în rândul cercetătorilor relaţia durere cronică – depresie (Magni, 1987; Dwork, 1993), ceea ce a condus la ipoteza unor mecanisme fiziopatologice şi mai ales biochimice comune. S-au acumulat date care pledează în acest sens prin implicarea în durerea cronică cu depresie a perturbaţiilor sistemului serotoninic. Ţinând seama de faptul că relaţia durere – modificări psihice ni se pare mult mai complexă, suntem convinşi că cercetările ulterioare vor demonstra că această relaţie este mult prea ramificată pentru a fi redusă doar la o modificare serotoninică, deşi s-a dovedit că unii antagonişti serotoninici au un efect antidepresiv şi antalgic.

Parcurgând literatura în domeniu, constatăm că s-au acumulat numeroase date privind prezenţa unor neuromediatori stimulatori sau inhibitori în centrii nervoşi (menţionaţi anterior) ca fiind implicaţi în procesele algezice.

Bradikinina acţionează şi la nivel central. Microinjectarea substanţei în ventriculele laterale determină sedare, catatonie, hipertensiune, depleţie de noradrenalină, hipertermie, eliberare de hormon antidiuretic şi chiar efect antinociceptiv.

Acest din urmă efect se pare că se realizează ca urmare a acţiunii pe receptorii B2 şi este legat de mecanisme noradrenergice la nivel spinal. Autorii sugerează că locul principal de acţiune pentru efectul antinociceptiv ar fi *locus ceruleus* şi nucleul senzorial principal al trigemenului (Conto *et al.*, 1998).

Cu toate acestea, nu există în această „junglă” sinaptică nişte trasee determinate care să ofere o imagine clară a integrării procesului dureros la nivel supraspinal, a modului în care

se asociază procesului algic propriu-zis componentele vegetative şi afectiv-emoţionale. Acest fapt este explicabil, deoarece nu se cunosc deocamdată mecanismele de integrare corticală a multor altor procese fiziologice, activitatea nervoasă superioară având încă multe „pete albe".

De aceea, pentru raţiuni de sinteză, nu am mai redat în acest final de capitol numeroasele cercetări privind descoperirea de molecule neurotransmiţătoare în diverse zone neuronale, deoarece ele constituie o acumulare de informaţii evident utile, dar departe de a clarifica lucrurile.

Schematizând datele existente, se acceptă că există un control inhibitor al procesului algezic realizat în sistem ascendent şi descendent.

Ascendent, controlul se realizează prin „sistemul de poartă" descris anterior şi care ar funcţiona nu numai la nivel medular, ci şi la nivel bulbar (nucleii rafeului) al substanţei cenuşii periapeductale, al substanţei negre, şi la nivel talamic.

Se apreciază că acest control ar fi de tip opioid.

Controlul descendent include mecanisme mixte opioide (enkefalin-endorfinice) şi neopioide (adrenergice, serotoninergice, dopaminergice), cu rol inhibitor, sisteme care se pare că nu acţionează separat, ci integrat.

Unii autori consideră că sistemul opioid ar acţiona atât generalizat, prin endorfine, determinând efecte la distanţă, cât şi precis, localizat, limitat la bulb (substanţa cenuşie periapeductală) şi măduvă (corn posterior) prin enkefaline. Aceste mecanisme au fost utilizate pentru a explica analgezia de stres sau cea din acupunctură.

Efectul analgezic al opioizilor s-ar realiza în parte prin intermediul serotoninei, fapt dovedit experimental: distrugerea neuronilor serotoninergici suprimă efectul analgezic al acestora (Hăulică).

De altfel, multe dintre observaţiile experimentale şi clinice efectuate atestă, pe de o parte, modificările complexe biochimice şi electrofiziologice implicate în durere, iar pe de altă parte, deschid căi noi pentru realizarea unei analgezii adecvate prin metode farmacoterapeutice, electrostimulatorii ş.a.

Bibliografie selectivă

1. Battaglia, G., Rustioni, A. – „Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion cells of the rat and monkey", *J. Comp. Neurol.*, 1988, 277, pp. 302-312.
2. Bushnell, M.C., Duncan, G.H. – *Exp. Brain Res.*, 1989, 78, pp. 415-418.
3. Craig, A.D. – *J. Comp. Neurol.*, 1995, 361, pp. 225-248.
4. Cristea, I. – *Terapia durerii*, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
5. Devor, M. – „Pain mechanisms and pain syndromes", in *Pain 1996 – An Updaten Review*, IASP Press, Seattle, 1996, pp. 103-112.
6. Dickenson, A.H. – „NMDA receptor antagonists as analgesics", in H.L. Fields, J.C. Liebeskind (eds), *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues*, *Progress in Pain Research and Management*, IASP Press, Seattle, 1994a, 1, pp. 173-187.
7. Dickenson, A.H. – „Pharmacology of Pain Transmission and Control", in *Pain 1996 – An Updated Review*, IASP Press, Seattle, 1996, pp. 113-121.
8. Dickenson, A.H. – „Where and how opioids act", in G.F. Gebhart, D.L. Hammond, T.S. Jensen, *Proceeding of the 7th World Congress of Pain*, *Progress in Pain Research and Management*, IASP Press, Seattle, 1994b, 2, pp. 525-552.
9. Dray, A. – „Testing the inflammatory soup: the role of peripheral neurones", *Pain Reviews*, 1994, 1, pp. 153-171.

Scanned with OKEN Scanner

10. Dray, A., Urban, L., Dickenson, A.H. – „Pharmacology of chronic pain", *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, pp. 190-197.
11. Duggan, A.W., Hendrey, I.A., Morton, C.R., Hutchinson, W.D., Zhao, Z.O. – „Cutaneous stimuli releasing immunoreactive substance P in the dorsal horn of the cat", *Brain Res.*, 1988, 451, pp. 261-273.
12. Giesler, G.J., Katler, J.T., Dado, R.J. – *Trends Neurosci.*, 1994, 17, pp. 224-250.
13. Haulică, I. – *Tratat de fiziologie umană*, ed. a II-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
14. Jensen, T.S. – „Mechanisms of neuropathic pain", *Pain 1996 – An Updated Review*, IASP Press, Seattle, 1996, pp. 77-86.
15. Mungiu, O.C. – „Agonişti şi antagonişti în procesul algezic la nivel periferic şi spinal", *Durerea acută şi cronică*, 1997, 2, pp. 10-14.
16. Neamţu, C. – „Mediaţia neopioidă a durerii", *Durerea acută şi cronică*, 1994, 1, pp. 9-13.
17. Neamţu, C., Mungiu O.C., Medrihan, M., Tiţu, G. – „Durerea de la sindrom la boală", *Durerea acută şi cronică*, 1996, 2, pp. 10-14.
18. Newman, D.B. – *J. Himforsch.*, 1994, 26, pp. 187-226.
19. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. – *Pharmacology*, 3rd ed.,1995.
20. Sandu, L. – *Cum tratăm durerea*, Teora, Bucureşti, 1996.
21. Saper, C.B. – *J. Comp. Neurol.*, 1995, 353, pp. 477-479.
22. Schaible, H.G., Schmidt, R.F. – „Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis", *J. Neurophysiol.*, 1988, 60, pp. 2180-2195.
23. Villanueva, L., Cliffer, K.D., Sorkin, L., LeBars, D., Willis, W.D. – *J. Neurophysiol.*, 1990, 63, pp. 1118-1127.
24. Villanueva, L., Bouhassira, D., LeBars, D. – *Pain*, 1996, 67, pp. 231-240.
25. Wall, P.D., Melzack, R. – *Textbook of Pain*, Churchill, London, 1994.
26. Wall, P.D. – „The mechanisms by which tissue damage and pain are related", *Pain 1996 – An Updated Review*, IASP Press, Seattle, 1996, pp. 123-126.
27. Watkins, L.R., Wiertelak, E.P., Goehler, J.V., Smith, K.P., Martin, D., Maier, S.F. – „Characterization of citokine-induced hyperalgesia", *Brain Res.*, 1994, 654, pp. 15-26.
28. Zimmermann, M., Herdegen, T. – „Plasticity of the nervous system at the systemic, cellular and molecular levels : a mechanism of chronic pain and hyperalgesia", *Progress of Brain Research*, 1996, 110, pp. 215-255.

3.4.1. Integrarea centrală a durerii

(în colaborare cu dr. Victor Cojocaru)

3.4.1.1. Introducere

Până acum s-a vorbit – în termenii algeziologiei – de o„percepţie a durerii" (65, 159, 96, 97). Ceea ce s-a minimalizat a fost însă procesarea sa centrală, evitându-se chiar termenul *reprezentare*.

S-a evitat, de aceea, tot ce ţine de aspectele psihice sau psihiatrice ale acestui fenomen.

Vom căuta să dovedim în următoarele rânduri că aspectul integrării psiho-corticale a oricărei senzaţii (inclusiv a celei dureroase) e tributar psihicului şi, implicit, conştiinţei :

Formarea şi dezvoltarea psihismului urmează treptele ontogeniei (129) :

- La început o primă celulă avea un metabolism simplu de genul intrare-ieşire.
- Ulterior, o celulă sau un grup de celule a captat controlul (de tip endocrin) asupra organismului multicelular şi acesta s-a orientat mult mai bine.

- Au apărut organe de mişcare, nuclei şi centrii nervoşi, organe senzoriale de contact cu mediul cu care primele realizau integrarea.
- Ulterior, sistemele de integrare nervoasă (în paralel cu dezvoltarea somatică, acestea au ajuns la nivelul elaborării encefalului: de la antropoide şi până la om).

Acelaşi este şi traseul psihicului:

Undeva la un subsol nebănuit există structurate INSTINCTE, EMOŢII, AFECTE, apoi, la un fel de mezanin (un etaj intermediar), sesizăm SENTIMENTE şi PASIUNI – pline cu lucruri pe care ne place să credem că le putem controla conştient – şi la etaj: IDEE-RAŢIUNE-VOINŢĂ (110, 111).

Nici una din scrierile care tratează problematica durerii nu urmăresc, nu respectă şi nici măcar nu fac aluzie la această semantică a structurii psihismului uman. Cu toate acestea, o serie de autori au adus o mare contribuţie (culmea!) pornind de la problematica existenţei membrelor-fantomă, a durerii de membru-fantomă şi a existenţei aşa-numitei... dureri de fals membru-fantomă!

Este ceea ce ne propunem să încercăm a descifra în următoarele rânduri.

3.4.1.2. Importanţa răspunsului emoţional

Sfârşitul secolului al XIX-lea, reprezentat printr-o pleiadă de savanţi, a însemnat reevaluarea emoţiei în contextul neuropsihismului. Charles Darwin teoretizând evoluţia speciilor, William James şi Lange (1884), care au postulat faptul că emoţia urmează răspunsul corporal, şi Sigmund Freud au pus bazele unei lansări a studiului emoţiei în domeniul neuroştiinţelor.

Paradoxal, în ciuda dezvoltării studiilor şi a mijloacelor de investigare, domeniul emoţiilor a rămas undeva la periferie, pentru că, la prima vedere, experimentele pe animale – cărora li se putea induce sentimentul fricii – nu erau extrapolabile teritoriului experimentului uman, acolo unde erau necesare atât acordul, sensibilitatea, cât şi (din nefericire) subiectivitatea intervievatului (7).

Cu câteva excepţii, deşi psihiatrii şi farmacologii s-au interesat intens de tulburările de dispoziţie, puţini au fost aceia care au marcat progrese evidente. Scacter şi Singer (1962) au demonstrat că interacţiuni între factori cognitivi şi răspuns au nevoie de un minim de vigilitate fiziologică; emoţia depinzând, de aceea, de patternul (înţelegere şi semnificaţie) pe care fiecare i-l atribuie (69).

Eminentul neurolog englez John Hughlins a făcut primul pas important demonstrând că anatomia emoţiei ţine de emisfera dreaptă (ED).

Penultimul din serie a fost Stanley Scheehter (Colombia University), care a aprofundat subiectul şi care, printr-o atitudine postcarteziană şi postkantiană, a căutat căi de cuantificare a emoţiei.

Din conul de umbră al ignorării subiectului, abia în ultima parte a secolului XX, profitând de facilităţile de explorare din neuroştiinţele moderne, Damasio (23) şi LeDoux (72) au subliniat rolul esenţial al amigdalei în procesarea semnalului somato-senzorial, subliniind că „esenţa senzaţiei emoţionale e juxtapoziţia cu imageriile mentale care au iniţiat acest ciclu”.

3.4.1.3. Emoţie şi durere

Fapt acceptat unanim şi, tocmai de aceea, intens ignorat este acela că stresul declanşează cercuri vicioase, aproape intratabile (37, 46).

inv. 154833

Scanned with OKEN Scanner

Stresul emoţional negativ e generator de suferinţă individuală (36), scădere funcţională, declin al afectivităţii, contraperformanţe în familie şi societate. De aici rezultă două implicaţii: prima e inteţirea psihică a durerii care exaltă stresul emoţional negativ, iar a doua, că stresul în sine întăreşte aceeaşi componentă. Dacă la acestea se adaugă conştiinţa intratabilităţii bolii şi/sau iminenţa morţii, atunci rezistenţa cercului vicios este aproape impenetrabilă (37).

Stresul anticipativ (6, 143, 147), o componentă semnificativă a oricăror acuze dureroase repetitive, poate implica modificări fiziologice, eventual comportament isteric, precum şi strategii neadecvate cum ar fi: refuzul tratamentului şi evitarea activităţilor dureroase (Bayer, Coverdale, Chiang, 1998).

Dacă a doua strategie implică decondiţionări disforice, care duc la preocupări somatice, prima (refuzul) este o tendinţă de evitare a actelor dureroase ce angajează evitarea responsabilităţilor şi astfel duce la mărirea stresului anticipativ.

3.4.1.4. Dimensiunea afectivă a durerii

Percepţiile neplăcute au ca primă rezultantă o senzaţie de intruziune, cumva aidoma percepţiilor de greaţă, ameţeală, sete, foame; acestea nu necesită reflecţie şi apar oarecum autonom (142).

Apare imediat o contradicţie între dorinţele de încetare, reducere şi scăpare care se confruntă cu ideea neplăcerii cumulative a emoţiilor despre prezent şi viitorul apropiat. Acestea sunt exprimate prin conceptele de pericol, deranj, inconfort, frică. În finalul episodului, dorinţele de încetare, reducere şi scăpare înfruntă expectanţele (70) cu următoarele rezultate: creşte vigilitatea, focalizează atenţia, conduce orientarea motorie, integrează alte reacţii vegetative şi duce la integrarea altor stimuli (77).

Semnalul nociceptiv poate avansa prin căile spinotalamice şi spino-reticulate până la ceea ce se considera a fi fost anterior punctul terminus al proiecţiei dureroase (S1, S2, Anterior insula, Cingulat posterior). De aici proiecţiile către ariile 7b, cortexul parietal posterior şi cel cingulat anterior duc la antamarea primei faze afective a durerii (137).

Aceasta declanşează diverse tipuri de reacţie:

1. o expresie a durerii care va fi imediat completată de o fază ulterioară a procesării cerebrale
2. declanşarea activării vegetative şi somatomotorii. Aceasta e deja direct informată graţie fasciculelor spino-ponto-amigdalian şi spino-hipotalamic. Sediul acestei activităţi colaterale pare a fi acaparat de formaţiunea reticulată, aria superioară motorie şi hipotalamus.

Prima fază a resimţirii afective a durerii, coordonată în principal de ariile corticale prefrontale, dezvoltă comportamente de: blocare, dificultate, îngrijorare pentru viitor. Acestea influenţează atât expresia imediată a fazei afective a durerii, cât şi trecerea acesteia într-o fază ulterioară a afectivităţii consolidate.

A doua fază afectivă a durerii presupune că procesele de memorie, imaginaţie şi raţionamentele ce decurg către consecinţele pe care le implică:

- desfăşurarea vieţii
- ameninţarea libertăţii
- libertatea sistemelor de valori
- stima faţă de sine.

Pe termen scurt, această ameninţare indusă de durere înseamnă teamă, anxietate, enervare, iar pe termen lung, atât anxietate, cât şi depresie (108).

Abilitatea cercetătorului (2) sau a medicului curant nu trebuie, de aceea, să ignore asocierea de două sau mai multe din următoarele cinci simptome obligatoriu de observat şi a căror identificare poate deveni esenţială atât în diagnosticarea, cât şi în tratamentul afecţiunii :

- frică
- furie
- frustrare
- anxietate
- depresie.

Nu este de neglijat faptul că, pe toată întinderea scării evolutive animale, sunt nenumărate exemplele în care **durerea în sine poate ucide (73).**

3.4.1.5. Aferentaţia complexă necesară integrării superioare a senzaţiilor

Totalitatea informaţiilor din mediul extern, cât şi dinăuntrul corpului provin de la analizatori care furnizează informaţii incomplete, fragmentare şi de multe ori ambigue, contradictorii sau, de multe ori, chiar false (93).

Proiecţiile superioare ale acestor informaţii, în unele cazuri, ating structurile centrale fără a mai avea staţii intermediare. Pe de o altă parte însă, există structuri subcorticale (precum cerebelul, de exemplu) care au propriile lor proiecţii senzitivo-senzoriale, dar şi motorii.

Datorită feedback-urilor stabilite între cele două domenii, împărţirea între domeniile de recepţie informaţională senzitivo-senzorială şi cele motorii este pur didactică şi ignoră partea integrativă centrală care culminează cu integrarea psihică (146).

De aceea trebuie subliniat faptul că numai funcţiile psihice centrale creează, dincolo de arcurile reflexe, senzaţia de durere (9, 10), o dată cu reprezentarea unei „imagini complexe a identităţii de sine corporale", şi că *la aceasta participă aferentaţiile provenite de la totalitatea analizatorilor*.

Informaţiile primite sunt analizate, comparate, eliminându-se elementele contradictorii astfel încât, fără a se exclude, dar nici absolutiza vreo componentă, se obţine o aparenţă de coerenţă în orientarea biologică temporo-spaţială (98). Totuşi, nu orice informaţie primită este evaluată ca având aceeaşi greutate, distingându-se, grosier, două niveluri de importanţă ale analizatorilor : pe de o parte se situează analizatorii cu importanţă majoră (vizual, proprioceptiv şi eventual vestibular), restul situându-se pe un plan aparent secundar, dar deloc de nebăgat în seamă.

Nu trebuie ignorat că, luaţi independent (şi de multe ori chiar în colaborare), aceştia dau informaţii extrem de sărace despre realitatea fizică, organismul uman fiind astfel supus unui pericol permanent al perceperii de iluzii, cu greu şi continuu corectate de funcţiile centrale. Nu percepem deci ceea ce există, ci constructul nostru mental despre realitate (152).

Nu este de neglijat, de asemenea, nici o aserţiune care stă la baza oricărui mare tratat de psihiatrie şi asupra căreia vom reveni, şi anume aceea potrivit căreia „orice om trece la un moment dat al existenţei sale printr-un episod de intensitate psihotică fără ca acesta să aibă pentru el vreo semnificaţie patologică" ; iar acest episod poate însemna iluzii, halucinaţii, delir.

Scanned with OKEN Scanner

3.4.1.6. *Analizatorii*

Ceea ce pare o imagine coerentă a sinelui corporal şi a lumii exterioare de care suntem conştienţi este, în realitate, un construct cerebral alcătuit din benzi de informaţii disparate provenite de la analizatori, de multe ori contradictorii. Această realitate presupune atât limite ale receptivităţii, posibilitatea erorilor de percepţie (iluzii), cât şi faptul că reprezentările şi conduitele de adaptare pe care organismul le elaborează pot fi disproporţionate sau chiar eronate. Din acest punct de vedere, nici percepţiile şi reprezentările durerii nu fac excepţie de la regulă.

Informaţiile provenite de la analizatori joacă un rol esenţial în coloristica afectiv-emoţională a durerii, în memorizarea acesteia şi evocarea sa ulterioară şi contribuie decisiv aşa cum se va vedea atât la feedback-urile care întreţin schema corporală, cât şi la patternurile senzitivo-senzoriale (în special în cazul durerii repetate şi, mai ales, al durerilor cronice).

3.4.1.6.1. Analizatorul gustativ

La om, gustul şi olfacţia apar încă *in utero*, fătul înghiţind lichid amniotic atât pe cale orală, cât şi prin cavitatea nazală şi fiind capabil să deceleze şi să reacţioneze intens la zaharină şi mai puţin la gusturi acide.

Mugurii gustativi se găsesc în epiteliile limbii, palatului moale, a faringelui, laringelui şi epiglotei. Mulţi dintre aceştia sunt înzestraţi cu papile gustative care au o variaţie individuală între 2000 şi 5000. Papilele limbii sunt:

- 200 fungiforme (asociate cu aproximativ 18% din muguri), situate pe 2/3 anterioare şi conţinând fiecare câte 3 muguri, inervate de nervul coarda timpanului, ram al facialului (VII);
- foliate (34%), situate pe fiecare din părţile posterolaterale ale limbii pe marginile cărora se găsesc la fiecare câte 20 de muguri; inervaţia părţii anterioare este asigurată de coarda timpanului, iar cea posterioară de nervul (IX) glosofaringian;
- circumvalate (48%), situate anterior de sulcus terminalis, în număr de 8-12 la fiecare om, conţinând cam 250 de muguri. Sunt inervate de glosofaringian (IX), care inervează totodată şi părţile faringiene ale limbii şi orofaringelui.

Mugurii gustativi sunt aranjaţi în grupuri de 50-150 de celule neuroepiteliale, ca feliile unei portocale. *Ele sunt interconectate prin numeroase sinapse care formează complexe electrice.*

Aceste formaţiuni furnizează informaţii despre aşa-numitele 4 gusturi primare:

- Dulce – dat de molecule organice, zaharuri, alcooli.
- Amar – dat de multe substanţe organice (din care multe otrăvuri).
- Sărat – dat de soluţii ionice, de ex. sodiu. Cele mai multe soluţii sodice sunt sărate, dar gustul este dat de dimensiunea ionului: clorura de sodiu e mai sărată decât acetatul.
- Acru – protoni precum H+, dar şi anioni care pot acţiona pervers, inducând gust sărat.

În aceeaşi măsură cu cele citate, fibrele de durere pot întări gusturile condimentate. Ele sunt reprezentate de terminaţii nervoase libere nemielinizate nude, tributare trigemenului. Există, de asemenea, receptori termici care avertizează asupra stimulilor dureroşi ai senzaţiilor de rece şi cald. Detectarea gustativă a stimulilor nociceptivi induşi de substanţe

cu particularităţi chimice diverse sau aflate în concentraţii periculoase constituie unul din semnalele de alarmă activ în special în comportamentul alimentar.

Se citează în acest sens răspunsul bipolar indus de capsaicină, care, după ce provoacă o durere deosebit de intensă, induce anestezia mucoasei linguale prin distrugerea fibrelor pentru durere.

Un alt exemplu îl constituie muştarul şi cresonul. Acestea conţin glucozinolaţi, precum şi enzima care îi scindează, myrozinaza. Nici una din cele două tipuri de substanţe nu are gust în sine, dar, la ruperea plantei, ele reacţionează iar compuşii de scindare provoacă gustul intens de arsură care poate depăşi pragul dureros.

Deşi au fost efectuate numeroase experimente pentru cuantificarea acestui analizor, interferenţa cu analizorul mirosului, precum şi diferenţele dintre speciile luate în studii au dat rezultate încă irelevante (Linden, 1993).

Conexiunile nervoase centrale (VII, IX, X, V) ale căror corpuri celulare se găsesc în nucleii geniculat, glosofaringian, trigeminal inferior şi vag se proiectează spre partea rostrală a tracului solitar al bulbului şi după ce fac sinapsă, încrucişează axa pentru a ajunge în nucleii de relaţie ai talamusului lateral. *De aici, neuronii cu care au făcut sinapsă se proiectează în girusul postcentral pe ariile topografice ce subservesc inervaţia senzitivă cutanată a feţei.*

Analizatorul gustativ este cel mai uşor de „păcălit" (55) pentru că iluziile gustative pot fi subordonate milioanelor de substanţe cu care alimentaţia umană poate şi confruntată. Spre exemplu:

- fructul miracolului (*Sinesepalum dulciferum*) – care face ca substanţele sărate să pară dulci;
- Jujuba aboleşte pentru moment sensibilitatea la dulce. Nu sunt încă clare mecanismele prin care funcţionează acesta, dar se presupune că e implicată o inhibiţie de receptor;
- sensibilitatea la phenylthiocarbamide, prezentă la 65% din populaţie, care îi declară un gust teribil de amar. Restul, ne-gustătorii demonstrează o proprietate ne-gustătoare de tip Mendelian.

Nu există dovezi că receptorii ar avea specificitate, aşa că, probabil, răspunsul senzorial delicat este un rezultat al combinaţiei celor patru gusturi. **Teoria patternului** sugerează că orice calitate a gustului perceput vine din „jocul" potenţialelor de acţiune ce sosesc în acelaşi timp de la diferite populaţii de receptori (75). Înregistrarea acestor informaţii în SNC demonstrează că acesta are o mare specificitate a decodării lor.

3.4.1.6.2. Analizatorul olfactiv

Olfacţia este, filogenetic, cel mai vechi dintre simţuri (5, 24).

Receptorii sunt localizaţi în epiteliul olfactiv (2,5 cm^2), situaţi în partea superioară a cavităţii nazale. Difuzia aromelor diferitelor substanţe întâmpină o suprafaţă ciliară efectivă de 600 cm^2. Sensibilitatea e relativ bună (sau slabă în comparaţie cu a altor specii), de 20 milioane de molecule detectate de un număr de 40 milioane de receptori.

Există o mare varietate individuală în decriptarea mirosurilor şi o simplă congestie nazală care alterează legarea moleculelor mirositoare poate duce la dispariţia sau modificarea simţului mirosului. Receptorii terminaţiilor nervoase care mediază simţul mirosului sunt pendinte activării proteinei G sau eliberării de calciu ce ţine de IP3.

Receptorii olfactivi nu se proiectează direct pe emisferele cerebrale. Axonii lor trec prin lama cribriformă şi acced în a face sinapse multiple pe receptorii celulelor mitrale ale bulbului olfactiv. Axonii receptorilor olfactivi se reunesc în nervul I. Acesta e extrem de

Scanned with OKEN Scanner

fragil în conjunctura traumatismelor cerebrale care constituie leziuni extrem de handicapante. Bulbul olfactiv nu este doar un simplu releu care transmite mai departe semnalul, ci o structură sofisticată. Celulele mitrale ale neuronului olfactiv fac sinapsă cu o densă încrucişare de dendrite şi neuroni numită *glomerul*. În vecinătatea glomerulului există un al doilea tip de celule aglomerate în jurul acestuia cu posibil rol în modularea influxului transmis. Aceste celule mici, structurate în pachete dense, poartă numele de „celule granulare". Nu există nici o legătură între acestea şi celulele granulare ale cerebelului sau cortexului; spre deosebire de acestea, ele sunt celule GABA-ergice.

Axonii celulelor mitrale traversează creierul direct prin tractusul olfactiv. Principala lor ţintă este cortexul olfactiv din lobul temporal median.

Cu toate acestea, simţul olfactiv e interconectat cu sistemul limbic.

Interesant e că acest sistem nu are drept cale intermediară talamusul înainte de cortex şi de aceea pare a fi o structură încă primitivă. Acest fapt este întărit de structura în patru straturi a cortexului olfactiv primar, care se deosebeşte astfel de neocortexul care este structurat pe şase niveluri neuronale.

Tractusul olfactiv este deosebit de susceptibil (21) în faţa traumatismelor craniene, iar pierderea simţului mirosului este un handicap surprinzător de debilizant având în vedere atât legăturile sale intime cu sistemul limbic, cât şi celelalte implicaţii comportamentale de care e răspunzător lobul temporal.

Anosmia dobândită, o „orbire" pentru unul sau mai multe mirosuri specifice, este asociată de tratatele clasice cu grave tulburări de caracter, iar procesele iritative sau expansive care interesează cortexul olfactiv debutează, de regulă, cu grave şi stânjenitoare tulburări osmice de tipul iluziilor (79) şi halucinaţiilor osmice.

Deşi puternic inhibată la specia umană, comunicarea prin intermediul feromonilor este în continuare în atenţia specialiştilor (104). Existenţa acestui sistem de comunicare pe care nu îl percepem la nivel conştient este sugerat de serii de reacţii de tip arhaic (reflexe de întoarcere a capului după miros, reflexe vegetative) (151).

O serie de substanţe precum vaporii de oxid de sulf, clorul, formalina, în cantităţi suficient de mari, pot provoca dureri violente şi cefalalgii remanente. În acelaşi sens, fumul, ozonul, mirosul de aer închis sau instalaţii electrice supraîncălzite constituie veritabile semnale de alarmă.

De asemenea, mirosul joacă un rol esenţial în potenţarea şi particularizarea gustului, cu specificitate pentru alimentele nociceptive completând sistemul de apărare în cadrul comportamentului alimentar.

Asocierea mirosului la care subiecţii au fost expuşi iniţial unui şir de asocieri de stimuli duce la remarcabile creşteri ale memoriei evocate inclusiv asupra amintirilor despre durere.

3.4.1.6.3. Analizatorul somatosenzorial

Analizatorul somatosenzorial corporal – răspunzător de sensibilitatea discriminativă tactilă, de cea termică şi de cea dureroasă pendinte de ariile topografice corporale – a fost prezentat anterior.

3.4.1.6.4. Analizatorul somatosenzorial al teritoriului facial

Toate fibrele celor trei tipuri de sensibilitate pătrund în encefal pe calea nervului trigemen. Ca şi la nivel medular, informaţiile sunt furnizate de receptori distincţi ce parcurg căi

diferite şi au ţinte diferite în encefalul inferior. O dată pătrunse, ele se reunesc cu cele provenite din restul corpului în ascensiunea lor către talamus.

Complexul celular denumit global „nucleul trigeminal" este extrem de mare, întinzându-se de la bulb la mezencefal.

Majoritatea corpurilor celulare sunt specifice unităţilor receptoare din care provin şi, aidoma tuturor neuronilor somatosenzoriali, îşi au localizarea în afara SNC. Procesele lor secundare intră în encefal la nivel mediopontin, de unde îşi urmează traseele specifice.

3.4.1.6.4.1. *Tactul discriminativ*

Fibrele Aß cu diametru mare intră direct în **nucleul senzorial principal trigeminal (V)**. Ca şi neuronii somatosenzoriali din restul corpului, ele fac sinapsă şi apoi se încrucişează. Aferenţe secundare pot însoţi lemniscul lateral în calea sa către talamus.

3.4.1.6.4.2. *Durerea şi temperatura*

Fibrele cu diametru mic ce duc informaţii despre durere şi temperatură intră la nivel mediopontin şi, lucru oarecum neobişnuit, *se întorc* de-a lungul encefalului inferior.

Tractusul acestor axoni descendenţi se numeşte **tractul spinal V** şi prelungirea nucleică în care fac sinapsă e denumită **nucleul spinal V.** Acesta poate fi împărţit în trei regiuni: **subnucleus oralis, subnucleus intercalaris** şi **subnucleus caudalis.** Fibrele dureroase fac sinapsă în acesta din urmă.

Aferenţele secundare din subnucleus caudalis trec de partea opusă, alăturându-se tractului spinotalamic.

3.4.1.6.4.3. *Propriocepţia*

Axonii proprioceptivi ai nervului trigemen preiau informaţii de la receptorii de strivire şi de la cei ai tendoanelor muşchilor masticatori. (Toţi muşchii expresiei faciale sunt controlaţi de nervul facial.)

Aceşti axoni au o caracteristică unică protoneuronilor somatosenzoriali: *corpurile lor celulare se găsesc înăuntrul SNC.* Cu toate că acestea seamănă cu celulele din ganglionul rădăcinii posterioare spinale, ele sunt localizate într-un nucleu din interiorul SNC, nucleul mezencefalic.

Acesta este de fapt un ganglion captat şi, ca atare, nu conţine sinapse.

Fibrele intră în encefal printr-o ramură mică trigeminală care şuntează nucleul trigeminal, se întoarce către nucleul mezencefalic, îşi străbat propriul corp celular şi ies imediat din nucleu. Majoritatea fac sinapsă în nucleul motor apropiat care produce contracţia (reflexă) a maseterilor.

3.4.1.6.4.4. *Releul talamic*

Informaţia somatosenzorială provenind din teritoriul facial se reuneşte cu fasciculele corespondente ale restului teritoriului corporal în calea comună către talamus. Totuşi, informaţiile faciale ajung la nucleul talamic în mod diferit. Informaţia corporală ajunge în **nucleul ventral lateral posterior**, iar cea facială în **nucleul ventral lateral median**. (A se urmări rolurile deosebite ale acestor staţii în reglarea descendentă a reprezentării dureroase!)

Ambele zone aferentează cortexul somatosenzorial primar. O dată ajunse aici, ele se distribuie somato-topografic conform homunculusului senzitiv.

3.4.1.6.5. Analizatorul vizual

Peleg şi Goldman (101) au demonstrat că fătul recunoaşte lumina de la 26 de săptămâni, iar Hepper (53) e de părere că baia de soare a mamei la vârste târzii a sarcinii asigură destulă informaţie pentru ca viitorul copil să capete sensul real al luminii.

Fotoreceptorii se găsesc în stratul posterior intern al ochiului, retina, care recepţionează domenii de emisie cu lungime de undă cuprinsă între 3600 şi 7600 Å.

Informaţia de la fiecare ochi iese pe calea nervului optic ai cărui axoni, în parte, traversează de partea opusă alcătuind chiasma. Porţiunea de după chiasmă devine tractul optic. Acesta înconjură mezencefalul pentru a ajunge la nucleii geniculaţi în ai căror neuroni fac sinapsă, aceştia fiind parte a talamusului, staţie comună aproape pentru totalitatea informaţiei senzitivo-senzorială. Axonii neuronilor din ganglionii geniculaţi străbat profunzimea substanţei albe ca radiaţii optice.

3.4.1.6.5.1. Câmpurile vizuale

Retina unui ochi este împărţită în două jumătăţi : temporală şi nazală, despărţite de marcajul foveei centralis. Imaginile recepţionate sunt inversate datorită sistemului lenticular, astfel încât în ochiul drept, retina nazală percepe jumătatea dreaptă a imaginii lumii exterioare. Aceasta se suprapune în mare măsură peste cea temporală stângă generând hemicâmpul drept care e sub controlul emisferei stângi şi viceversa. Alterarea înaintea chiasmei duce la abolirea ambelor hemicâmpuri ale unui ochi, pe când alterarea postchiasmatică alterează vederea ambilor ochi pe un singur hemicâmp.

Neuronii nucleilor geniculaţi îşi transmit axonii direct pe V1 (cortexul vizual primar), străbătând lobii temporal şi parietal. V1 corespunde împărţirii Brodmann (efectuată doar pe baza predominanţei raporturilor dintre cele 6 straturi neuronale) cu aria 17. V1 e subdivizat în 4A, 4B, 4Ca şi 4Cb, ultimele două primind informaţia prin radiaţiile optice.

Separaţia fiecărui ochi păstrată la nivelul nucleilor geniculaţi e continuată cortical, fiecărui grup neuronal corespunzându-i mici coloane în 4C.

Separarea calitativă a informaţiilor imagistice începe încă de la nivel retinian (47) (celulele cu conuri, distingând o largă gamă coloristică din spectrul vizibil şi un număr mare de detalii, cu condiţia unei intensităţi relativ mari a sursei, pe când cele cu bastonaşe, tributare ariilor periferice retiniene, disting imagini neclare, în alb-negru, în condiţii de luminiscenţă redusă ; cele două tipuri posedă sisteme sinaptice distincte care continuă această specializare) (52).

Pe măsură ce semnalul e transmis formaţiunilor superioare, informaţia e mixată, apărând vederea binoculară (cu toate că în 4C ea este încă separată). Informaţia primită poate fi divizată pe categorii : culoare, pattern liniar, mişcare. Perceperea acestor categorii necesită echipamente variate, traseul analizatorului, după ce traversează V2, proiectându-se pe arii separate ale cortexului asociativ ; în final, ariile corticale parietale (MT şi PP) sfârşesc integrând mişcarea, navigarea înăuntrul peisajului extern şi rotirea imaginativă a obiectelor. Cortexul temporal vizual V4 şi IT este implicat în perceperea patternurilor şi formelor recognoscibile ale obiectelor.

Percepţiile vizuale sunt supuse, poate, celui mai variat şi mai studiat număr de iluzii (40). Imaginile recepţionate sunt dependente de varii factori ai luminozităţii, condiţiilor de recepţie etc. Ele se află în permanentă procesare, comparare atât a calităţilor lor intrinseci, cât şi faţă de patternurile vizuale stocate în memorie (34, 107) (spre exemplu, faptul că luna la orizont pare mai mare ca dimensiuni se datorează unei alte iluzii [35], creată de aparenta

Scanned with OKEN Scanner

adâncime mai mică a zenitului – unde nu există repere precise faţă de orizont, ceea ce duce la aparenţa perceperii cerului ca pe o hemisferă aplatizată). Alte cauze ale producerii iluziilor fiziologice constau în persistenţa retiniană aflată la baza cinematografiei şi televiziunii. Dar cele mai multe rezultate greşite se pare că provin din variaţia gradientului atenţiei (154, 148, 148, 144), unde mecanisme de compensare continuă caută să pună de acord constrângerile spaţio-temporale cu faptul că imaginea recepţionată este ea însăşi supusă unei dinamici relativiste (126).

Analizatorul vizual, alături de propriocepţie, pare a juca un rol esenţial şi în elaborarea schemei corporale, rolul său de cenzor al avalanşei senzitiv-senzoriale fiind esenţial în fenomenologia simptomelor de membru-fantomă şi a durerilor de membru-fantomă.

3.4.1.6.6. Analizatorul auditiv

Traducerea sunetelor în semnale nervoase are loc în cohlee. Vibraţiile transmise ferestrei ovale pun în mişcare de balans perilimfa, fereastra rotundă vibrând în ritm complementar. Vibraţiile transmise ajung în final să mobilizeze membrana tectorială, a cărei atingere stimulează cilii organului lui Corti. Axonul neuronului acestuia transmite semnalul prin nervul auditiv către encefal. Ca la majoritatea neuronilor senzoriali, corpul celular este situat în afara SNC, în ganglionul spiralat situat pe axa cohleei.

Rolul membranei bazale este acela de a rezona – conform dimensiunilor sale – cu sunetele de diverse frecvenţe, ea fiind cea care selectează gradientul sunetului auzit şi nu celulele ciliare.

Spectrul audibil ideal este estimat de specialişti între 16-20.000 Hz, iar sensibilitatea acustică este logaritmică, cea mai sensibilă zonă fiind aceea de 2000 Hz. De remarcat însă faptul că intensităţi sonore deosebit de mari, peste 110-120 dB, determină senzaţie de durere nespecifică, cefalee, vertij, greţuri, vărsături – similare cumva veritjului Ménierč, hiperactivare simpatică, anxietate, atacuri de panică (133, 134, 132, 135).

Iluziile auditive fiziologice au loc, de regulă, în condiţii de intensităţi sonore extreme (prea mari sau prea mici), suprapunere de semnale sau când intervin cauze care ţin de emiţător sau de mediul de transmisie. Cu toate acestea ele sunt relativ rare, datorită capacităţii de discriminare surprinzător de mari, capacitate care poate fi mărită prin antrenament specific.

Dacă acufenele sunt asociate de regulă condiţiilor patologice, fiind generate uneori şi de pulsaţiile arterei temporale, tinitusul (fenomenul de percepere a unui sunet persistent, continuu) poate avea cauze idiopatice.

Iarăşi, trebuie menţionată (similar cumva apariţiei fenomenelor de membru-fantomă şi încadrată în simptomatologia globală a sindroamelor de deprivare senzorială) apariţia halucinaţiilor auditive după instalarea hipoacuziei marcate, în special la vârsta a III-a.

Nervul acustic poartă semnalul către encefal şi face sinapsă în nucleul cohlear. De aici, informaţia auditivă se desparte în cel puţin două trasee principale (asemănător cumva informaţiei vizuale, care declanşează simultan percepţie şi acţiune motorie).

Fibrele ce ajung în nucleul cohlear se termină prin sinapse digitiforme în celule gigant. Aceste tipuri sinaptice permit păstrarea temporală a semnalului la valori de microsecunde. Celulele acestui nucleu se proiectează pe o serie de nuclei bulbari găzduiţi de oliva superioară. Aici sunt comparate duratele şi intensităţile sonore recepţionate de la cele două urechi, determinându-se direcţia din care vine sunetul.

Oliva superioară îşi proiectează fibrele în coliculusul inferior prin intermediul lemniscului lateral.

Scanned with OKEN Scanner

A doua cale a informaţiei porneşte din nucleul cohlear dorsal şi analizează nu caracterul temporal, ci calitatea sunetului (caracterele ce ţin în principal de frecvenţe şi armonici). Ea se proiectează direct în coliculusul inferior, tot pe calea lemniscusului lateral.

Din coliculusul inferior, ambele căi îşi trimit informaţii la talamus, al cărui nucleu auditiv este nucleul geniculat.

Fibrele acestuia se proiectează pe cortexul primar auditiv al lobului temporal aproape corespondente ariilor Brodmann 41 şi 42.

Trebuie menţionat, de asemenea, în corespondenţă cu „jocul" dominanţelor dintre emisfere, faptul că memoria cuvintelor legate de durere joacă un rol esenţial în reprezentarea acesteia (71).

3.4.1.6.7. Analizatorul vestibular

Scopul analizatorului vestibular este controlul continuu asupra poziţiei şi mişcării capului în spaţiu. Există două componente distincte ale mişcării: rotirea sau înclinarea produc aşa-numita acceleraţie angulară, iar deplasarea bruscă lineară (inclusiv pe verticală) – acceleraţia lineară. În acest scop, analizatorul vestibular dispune de două aparate receptoare.

Canalele semicirculare sunt în număr de trei, dispuse în sistem rectangular, câte unul pentru deplasarea în fiecare plan al spaţiului. Fiecare canal este umplut cu endolimfă, celulele ciliare fiind dispuse la bază, în ampule. Ele sunt condensate în buchete care-şi proiectează cilii într-o masă gelatinoasă, cupula. La mişcarea capului, inerţia endolimfei duce la antrenarea cupulei şi la torsionarea celulelor ciliare.

La rotirea continuă în jurul axei corporale, viteza unghiulară devine constantă şi cupula nu se mai mişcă. La oprire însă, endolimfa îşi frânează mişcarea, iar cupula e antrenată în direcţie opusă, generând fenomenul de ameţeală (sau iluzia continuării mişcării de rotaţie).

Sistemul analizor este dublu, fiind aranjat în oglindă, astfel încât informaţiile furnizate sunt complementare. Concordanţa acestei complementarităţi joacă un rol esenţial în coerenţa percepţiei obţinute. Neconcordanţa lor duce automat la apariţia de greţuri şi vertij. Lezarea ireversibilă unilaterală a nervului asigură totuşi posibilitatea de adaptare graduală la noul status.

Sistemul canalelor semicirculare are un rol esenţial în menţinerea focalizării privirii asupra unui obiect în timpul mişcării corporale prin reflexe vestibulo-oculare. Mişcările foarte rapide şi dezordonate ale unui obiect de urmărit pun însă în dificultate aceste circuite care sunt depăşite, menţinerea focalizării nemaifiind posibilă decât prin eventuale patternuri anticipatorii generate de experienţă şi antrenament complex.

Relaţiile sistemului vestibular sunt neaşteptat de strânse (având în vedere lipsa de specializare corticală a segmentelor centrale) cu elaborarea şi integrarea aşa-numitei *scheme corporale*. ***Experimente recente au demonstrat că stimularea calorică a analizatorului vestibular a dus la apariţia fenomenelor de membru-fantomă la amputaţi, la corectarea precepţiei membrului-fantomă la cei ce aveau deja percepţia unui astfel de membru, dar deformat (acesta recăpătându-şi aparenţa unei normalităţi „somato-fiziologice") şi la dispariţia durerii în membrul-fantomă la cei ce prezentau aceste acuze (3).***

În alt studiu se evidenţiază faptul că stimularea vestibulară unilaterală calorică întârzie durata de timp necesară analizei stărilor perceptuale contradictorii generate de rivalitatea binoculară.

Utricula şi sacula detectează acceleraţia lineară. Fiecare organ are un buchet de celule ciliare (macula) ai cărui cili sunt înveliţi într-un gel (ca în canalele semicirculare), dar care conţine mici cristale numite otolite. Mişcarea inerţială a acestora declanşează informaţia de mişcare.

Celulele ciliare din utriculă şi saculă sunt polarizate dar sunt aranjate în direcţii diferite, astfel încât fiecare maculă poate detecta două dimensiuni ale mişcării. Utricula este aşezată orizontal şi poate detecta mişcarea în acest plan, pe când sacula, dispusă vertical, detectează mişcarea în plan sagital.

Principala sarcină a utriculei şi saculei este menţinerea orientării verticale în raport cu gravitaţia, declanşând reflexe de redresare vizibile la deplasarea pe suprafeţe instabile sau la păstrarea posturii pe planuri care au mişcări dezordonate.

Nervul vestibular intră în encefal şi face sinapsă în nucleii vestibulari. Partea vestibulară a nervului VII e alcătuită din prelungirile neuronilor bipolari ce culeg influxurile din ampulele canalelor semicirculare, din utriculă şi saculă. Corpurile lor celulare alcătuiesc ganglionul vestibular. Acesta e împărţit în patru grupuri : lateral (Deiters), median (Schwalbe), superior (Bechterew) şi inferior, localizate în regiunea laterală a rombencefalului sub planşeul fosei romboide. Ei stabilesc conexiuni reciproce cu lobul floculonodular al cerebelului şi se proiectează pe calea fasciculului longitudinal median la nucleii abducens, trohlear şi oculomotor, precum şi la neuronii cornului anterior medular (declanşând reflexe oculo-vestibulare şi reflexe de redresare posturală).

3.4.1.7. *Influenţe neperceptuale ale mediului*

Faptul că analizatorii specifici nu recepţionează decât o mică parte din adevăratele baie de radiaţii ce ne înconjoară nu înseamnă că organismul nu este sensibil la acestea.

Astfel, cronobiologia studiază variaţiile circadiene şi sezoniere ale reactivităţii sistemelor biologice care au la bază, în principal, fluctuaţii ale nivelurilor globale ale radiaţiilor, iar epidemiologia bolilor netransmisibile şi medicina muncii au stabilit norme dozimetrice pentru lucrul în medii cu diverse tipuri de radiaţii.

Cităm în acest sens studii care pun în discuţie implicarea melatoninei în modularea ritmului veghe-somn şi în reactivitatea globală (inclusiv aceea a durerii), depresia nopţilor polare indusă de lipsa prelungită a stimulilor luminoşi (o formă de alterare psihică indusă de deprivarea senzorială), afecţiunile dureroase caracterizate global în clasa bolilor cosmo-meteo-dependente etc.

Expunerea la câmpuri magnetice pare a juca un rol important în fenomenele mnezice legate de frică şi, implicit, de durere (78).

Studii recente care vin să sprijine conceptul de *neuromatrix* care va fi introdus mai jos aduc argumente conform cărora circuitele neuronale incriminate în recepţia centrală, în percepţia şi, mai ales, în reprezentarea informaţiilor senzitivo-senzoriale şi îndeosebi a celei referitoare la durere reverberează cu câmpurile electromagnetice externe (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

Conceptul de neuromatrix postulează că toate comportamentele sunt asociate cu câmpuri electromagnetice complexe temporo-spaţiale cerebrale. Anumite câmpuri electromagnetice complexe sunt generate de diferitele mozaicuri de asociaţii nervoase care generează patternuri speciale comportamentale (141).

S-au stabilit echivalenţe potenţiale între valorile câmpurilor magnetice şi energetica funcţiilor biologice (54).

Astfel (103), valoarea amplitudinii componentelor variabile în timp pentru câmpurile magnetice complexe (de valoare joasă) înregistrate în steady-state au valori măsurate în Weber similare cu acelea ale activităţii electrice corticale din timpul recepţionării informaţiei auditive sau a activităţii altor analizatori convenţionali. Caracteristicile neliniare ale supra-pragurilor câmpurilor magnetice de joasă intensitate ar avea valori similare intervalelor de

Scanned with OKEN Scanner

concentraţie efectivă ale liganţilor subtipurilor de receptori biologici. Semnale alcătuite din trenuri de impulsuri succesive între 100-1000 rapide (1-3 ms) care ar putea conţine majoritatea informaţiei biologice ar necesita amplitudini joase ale substraturilor potenţiale cu care neuromatrixul ar putea rezona.

Mai mult, ipoteza existenţei unei astfel de reverberări dinamice este susţinută de eficacitatea Electroterapiei prin Stimulare Craniană (ESC) care a fost folosită iniţial pentru tratamentul anxietăţii, depresiei, insomniei, adicţiilor active şi în fază de reabilitare, precum şi în tratamentul leziunilor cerebrale închise, în para- şi tetraplegii. **Cea mai nouă utilizare demonstrează eficacitatea ESC în managementul durerii cronice (posibil prin creşterea pragului dureros, prin efectul de diminuare a stresului consecutiv scăderii anxietăţii şi depresiei).**

În acest sens, întreruperea circuitelor reverberatorii cortico-talamice prin terapie electroconvulsivă este privită ca o alternativă terapeutică pentru blocarea centrală a fenomenelor de membru-fantomă.

3.4.1.8. Fiziologia asimetrică a Percepţiilor Corticale

Sunt cunoscute dificultăţile şi marile diferenţe individuale înregistrate în caracterizarea şi descrierea lingvistică a durerilor. Se sesizează variaţii semnificative în funcţie de vârstă, sex, coeficient de inteligenţă, grad de instrucţie şi trăsături antropoculturale (57, 58).

Variabilitatea reprezentărior senzitivo-senzoriale este înregistrată însă şi înăuntrul aceleiaşi persoane, în funcţie de gradele diferite de implicare, colaborare şi dominanţă ale fiecăreia din cele două emisfere cerebrale ale căror funcţii sunt semnificativ deosebite, diferenţiate şi specializate (1). Se apreciază că o intensă lateralizare stângă a limbajului se întâlneşte la 70-90% din indivizi. Această noţiune de dominanţă este totuşi o desemnare vagă referitoare la dexteritatea sau la preferinţa folosirii uneia din mâini pentru operaţiuni delicate. O apreciere ceva mai obiectivă ar trebui să cuprindă împrăştierea pe o scală bipolară în care să se poată regăsi ambidextritatea. Pentru aspectele de dominanţă ale lateralizării limbajului s-a folosit testul Wada, care constă în anestezierea unei emisfere prin injectarea unilaterală intra-carotidiană de amobarbital.

Realitatea demonstrează că, în funcţionarea globală avem mai degrabă tendinţa de a folosi preferenţial una din cele două emisfere care se constituie în două personalităţi diferite ce pot colabora sau, dimpotrivă, între care se pot ivi situaţii conflictuale.

Între emisfere au loc în mod fiziologic schimbări de dominanţă care se petrec ciclic la aproximativ 90 de minute asemănător ciclurilor de 90 de minute ale somnului REM. Această ciclicitate poate declanşa vicii de adaptare. Spre exemplu, dacă este focalizată emisfera stângă în timpul actului sexual, focalizare efectuată în vederea obţinerii de performanţă, declinul implicării afective poate duce la impotenţă sau frigiditate. Aceste vicii de adaptare de datorează diferenţelor de specializare dintre cele două jumătăţi ale creierului.

3.4.1.8.1. Emisfera stângă

Emisfera stângă cerebrală (la dreptaci) este sediul limbajului şi activităţii psihice conştiente, cu menţiunea că relaţia cu conştiinţa se referă la aspectele care ţin de cuvinte şi limbaj (62).

Vorbirea şi limbajul presupun componente expresive şi receptive, gândire lingvistică şi verbală, efectuarea de raţionamente matematice. Totodată, aici se integrează aspectele care ţin de ritmicitate şi secvenţialitate temporo-spaţială. Informaţia este aranjată şi categorisită în unităţi temporo-spaţiale discrete (astfel se realizează controlul secvenţial al intrării în acţiune a unităţilor anatomice în cadrul gesturilor complexe).

Scanned with OKEN Scanner

Aici are loc gândirea analitică bazată pe fapte şi abstracţiuni, structuri şi reguli, procesele matematice şi logice, gândirea deductivă, bazată pe cunoştinţe şi detalii, precum şi acţiuni expectativ-anticipative.

Tot la acest nivel se găseşte sediul receptării expresiilor lingvistice cu aspectele lor gramaticale, sintaxa, scrierea, vorbirea, silabisirea, înţelegerea şi memoria verbală, funcţii care se realizează prin înţelegerea sarcinilor dihtoice ce discern inversiuni de silabe şi consonanţe, cuvinte reale sau fără sens: aria vorbirii expresive Broca şi aria receptării vorbirii Wernike (164).

Lezarea ariei Broca alterează capacitatea de a vorbi colocvial, dar păstrează vobirea cântată sau capacitatea de a înjura (conjuncturi cu consonanţe afective), pe când afectarea ariei Wernike aboleşte înţelegerea cuvântului scris şi vorbit.

3.4.1.8.2. Emisfera dreaptă

Funcţionalitatea emisferei drepte este legată de aspectele preponderent emoţionale, spaţiale, vizuale şi ale vigilităţii coştiente, inclusiv de acelea ale limbajului şi memoriilor afective.

Dacă emisfera frontală stângă vorbeşte şi înţelege cuvintele vorbite în aspectele lor denotative, frontala dreaptă şi lobii temporali drepţi vocalizează şi înţeleg sunetele emoţionale şi melodice asociindu-le memorii vizuale şi emoţionale (63, 64).

Dreapta creierului este sediul pentru sentimente şi pasiuni, sensibilitate, emoţii, reverii şi vizualizare, creativitate artistică, vigilitate spaţială; aici are loc „prima impresie", localizarea sursei sunore şi tot aici este sediul pentru spontaneitate şi impulsivitate, flexibilitate şi variabilitate, relaţii interumane, misticism (156), introversiune – într-un cuvânt, pentru un mod holistic de percepere şi recunoaştere a patternurilor şi similarităţilor care sunt resintetizate din elemente într-o formă nouă.

Dominanţa emoţională îşi exercită controlul bilateral subordonând structurile inferioare responsabile de controlul sistemului nervos vegetativ obiectivabile prin modificările frecvenţei cardiace, ale tensiunii arteriale, conductanţei galvanice a pielii şi prin variaţiile secreţiei de cortisol. Controlul reactivităţii emoţionale se exercită şi prin interconexiunile dominante cu sistemul limbic: astfel, neocortexul drept, mai mare cu aproximativ 4% decât cel stâng, este conectat cu amigdala dreaptă, şi ea mai mare cu 9% decât cea stângă, care conţine însă o cantitate mai mare de dopamină.

3.4.1.9. Colaborarea şi conflictele între emisfere

Datorită specializărilor descrise mai sus, se realizează imaginea oarecum paradoxală a faptului că fiecare individ posedă simultan două personalităţi distincte şi diferenţiate (45).

Legăturile interemisferice se realizează prin intermediul corpului calos (64), dar nu întotdeauna una din emisfere are acces la informaţia şi memoriile celeilalte, pentru că mecanismele de procesare şi engramare sunt diferite. Faptul că mielinizarea acestei structuri integrative se petrece târziu şi nu se definitivează la majoritatea indivizilor nici la maturitate face ca procesele de schimb informaţional interemisferic să fie limitate.

La adult, schimbările de dominanţă între folosirea emisferelor ţin de utilizarea mecanismelor prosexice (ale atenţiei) care pot fi, după caz, adecvate sau nu (106).

Specializările distincte şi variabilitatea dominanţei fiecărei emisfere au fost investigate prin studii tahistoscopice. Tahistoscopul este un instrument pentru determinarea celui mai scurt timp de expunere pentru percepţia unui obiect şi a fost folosit atât la normali, la pacienţi cu diverse grade de alterare a corpului calos, cât şi la cei la care s-a practicat anestezierea emisferică unilaterală.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori, în studii de caracterizare lingvistică a percepţiilor emisferei drepte, personalitatea stângă aflată în imposibilitatea transmiterii informaţiei pe calea calosului poate adopta strategii de ajutor: dregerea glasului, înclinarea capului sau tentative ale mâinii drepte de a scrie răspunsul lingvistic pe dosul mâinii stângi.

Alteori, cele două emisfere se află într-un real conflict (76), mâinile se pot lovi reciproc, pacientul îşi poate verbaliza nemulţumirea faţă de comportamentul jumătăţii drepte a corpului. ***Negarea acţiunilor mâinii stângi percepute ca autonome de emisfera stângă la pacienţii cu leziuni interemisferice a fost denumită*** **fenomen de mână străină.** ***Corespondenţa cu fenomenele de membru-fantomă sau de fals membru-fantomă pune problema, în cazul ultimelor, şi a redistribuirii relaţiilor dintre cele două jumătăţi cerebrale.***

Faptul că după naştere emisfera dreaptă este cea mai activă şi funcţională şi abia după apariţia centrilor vorbirii stânga devine dominantă utilizând însă alte mecanisme de procesare şi engramare face ca accesul la amintirile de până în prejma vârstei de trei ani să rămână stocate pe dreapta, dar inutilizabile pentru accesarea lor pe calea conştienţei verbalizate.

Specializarea funcţională determină care tip de material poate fi recunoscut de fiecare jumătate a creierului, conform cărei formule şi cărui cod este acesta prezentat memoriei şi procesat (94). Pentru memoria inconştientă, emoţională, pentru recunoaşterea tactilă sau a unor stimuli recurenţi vizuali cum ar fi feţele şi desenele fără sens, pentru memoria pentru poziţia şi orientarea obiectelor, pictură sau pentru reţinerea pe termen scurt a unor melodii este responsabilă emisfera dreaptă.

Există date care sugerează reducerea comunicării interemisferice pe timpul somnului şi, posibil, al visului. Situaţia din somn când aferentaţia căilor talamice este redusă până aproape de zero este cumva similară deprivărilor senzoriale în care apar activităţi de false percepţii până la intensitate halucinatorie.

Majoritatea viselor apar în timpul somnului REM, care poate fi asociat activării emisferei drepte şi unui nivel de vigilitate scăzut al emisferei stângi. Rechemarea amintirii viselor este mai dificilă pe măsură ce subiectul petrece un timp mai îndelungat în somnul non-REM sau se trezeşte în timpul acestuia.

3.4.1.10. Evoluţia conceptuală privind integrarea centrală a durerii

Definiţia IASP a durerii prezintă explicit aspectul potrivit căruia „durerea este o experienţă emoţională şi senzorială". Gradul de subiectivitate pe care acest fapt îl implică incriminează atât participarea potenţială a întregului spectru informaţional perceput, cât şi procesele cognitive şi expresive prin care organismul reacţionează. Se acordă importanţă în acest sens nu numai manifestărilor verbale şi preverbale ale comportamentului, ci şi faptului că acestea pot fi mediate de interlocutor (130).

Aspectele legate de durerea de membru-fantomă (ca şi fenomenul de membru-fantomă în sine) care nu au reuşit să fie explicate prin Teoria porţii au generat elaborarea de noi concepte care să poată susţine direcţiile de cercetare în domeniu. Astfel, Melzack a elaborat *Teoria neuromatrixului*, care postulează existenţa unei reţele neuronale determinate genetic care suportă imaginea corporală. Elementele ei componente, contestate de unii (140), sunt reprezentate de circuite anatomo-funcţionale desemnate prin termenul *neuromarcă* (*neuro-signature*). Acestea sunt răspunzătoare de patternurile senzitivo-senzoriale (inclusiv de cele dureroase), patternuri care funcţionează chiar şi în absenţa informaţiei perceptuale. Tononi şi Edelman au conceput în acelaşi sens structuri oarecum similare organizate în nuclee dinamice şi grupări funcţionale, în timp ce Berkley optează pentru echilibrul dintre răspunsurile specifice şi cele globale ale creierului. Îmbogăţind multitudinea de semnificaţii ale fenomenelor

de *plasticitate neuronală* (8, 18), V.S. Ramachandran pledează pentru fenomene de reorganizare corticală desemnate prin termenul *retopografiere* (*remaping*). Acestea pot fi puse în legătură cu implicări ale BRNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (150), cu participarea moleculelor de adeziune celulară (8) în ceea ce priveşte apariţia de sinapse noi, dar şi cu reactivarea unor sinapse latente mute, preexistente.

În acelaşi context, şcolile psihologice actuale sunt de părere că sistemul de abordare dihotomizant de tipul senzorial/discriminativ, afectiv/motivaţional a devenit o „frână" în înţelegerea fenomenului, deoarece neplăcerea şi senzaţia algezică primară reprezintă două entităţi distincte. El recomandă diferenţierea între neplăcerea de la început, pe de o parte, şi senzaţia dureroasă şi neplăcerea secundară, de cealaltă.

Fenomenele sunt complexe şi, parţial, superpozabile: aşa cum algolagnia exclude neplăcerea, şi alte senzaţii neplăcute precum parestezia sau pruritul nu includ implicit durerea.

Faptul că durerea este însoţită de modificări comportamentale şi acuze de domeniul psihiatric, eficacitatea terapeutică a medicaţiei psihotrope în ameliorarea fenomenelor algice sugerează existenţa unor procese de proiecţie la nivel integrativ comportamental, dacă nu chiar a unor echivalenţe psihiatrice ale durerii.

În opinia noastră, procesele complexe de reprezentare corticală ar putea fi mai bine intuite printr-o abordare integrativă a ambelor laturi: psihologică şi neurobiologică.

3.4.1.11. Fenomenologia durerilor de membru-fantomă

Denumirea de *membru-fantomă* şi prima descriere clinică a fenomenului a fost dată de Silas Weir Mitchell, în 1871.

Existenţa fenomenelor de membru-fantomă (61, 157, 163) şi a durerilor de membru--fantomă a fost legată de percepţia sinelui (95). Ele au acoperit nu numai falsele percepţii la nivelul membrului amputat, ci şi alte regiuni corporale precum sânul, penisul sau chiar organe viscerale. Au fost desemnate iniţial ca „halucinaţii de bont", iar variabilitatea intensităţii cu care au fost raportate variază de la senzaţia puternic vividă, până la grade reduse precum senzaţia nedureroasă de presiune, căldură sau frig care distrage atenţia şi interferează cu activitatea cotidiană (67). Durerile resimţite în membrul-fantomă au caracter de crampe, arsuri, contractură dureroasă, poziţii nenaturale, junghiuri (68).

Apariţia acestora poate fi imediată sau poate apărea la distanţă de ani de la amputare. În unele cazuri, senzaţia de membru-fantomă dispare sau scade în timp, putând reapărea spontan în situaţii de stres (4) sau se poate înteţi o dată cu schimbările climaterice.

Este controversată situaţia relatărilor de membru-fantomă la pacienţii cu aplazie congenitală: fenomenele scad şi dispar o dată cu creşterea, obiectivitatea descrierilor provenite de la copii este pusă de unii sub semnul îndoielii, iar alţi autori pur şi simplu contestă existenţa acestora (50, 105).

Un alt aspect demn de menţionat este „memoria" durerilor de membru-fantomă: dacă durerea a preexistat pierderii membrului, o dată cu dobândirea caracterului de fantomă, ea îşi păstrează caracterele precedente (meteodependenţa, de exemplu). Dacă amputaţia este precedată de paralizia membrului, membrul-fantomă va fi resimţit ca paralizat. În cazul accidentelor cu avulsie de plex brahial membrul-fantomă va fi resimţit ca paralizat într-o poziţie vicioasă. Practicarea analgeziei preoperatorii (*preemptive analgesia*) pare să prevină apariţia fenomenelor de durere-fantomă, iar blocajele nervoase efectuate din timp înaintea amputaţiei par să prevină apariţia membrului-fantomă însuşi. Unele date tind să contrazică, totuşi, rolul dominant al memoriei durerii: Rajhbandari *et al.* raportează un caz al unui

Scanned with OKEN Scanner

pacient care a fost amputat la 13 ani cu apariţia de durere-fantomă de tip neuropat ca prim simptom al unui diabet apărut la vârsta de 58 de ani.

Faptul că leproşii nu dezvoltă simptomatologie de tip membru-fantomă este atribuit instalării lente a leziunilor. Acest fapt face posibilă acomodarea treptată la schimbările înregistrate prin intermediul feedback-urilor proprioceptive şi vizuale sau poate fi consecinţa particularităţilor leziunilor de tip neuropat.

Incidenţa afecţiunii variază în procente semnificative, între 60 şi 100% la amputaţi chirurgical sau posttraumatic şi doar până în 8% ca urmare a aplaziior. Instalarea este mai intensă la început, durerile apărând zilnic la 20% din pacienţi şi ocazional la 50%. Intensitatea durerilor şi senzaţia de membru-fantomă se sting în timp, ele putând totuşi reapărea sau debuta tardiv. Se apreciază că, deşi o asemenea fenomenologie afectează într-o măsură remarcabilă stilul de viaţă, o bună parte de subiecţi îşi disimulează simptomatologia pentru a nu fi etichetaţi ca bolnavi psihic.

Obiectivitatea existenţei durerii de membru-fantomă a fost evidenţiată prin tehnici imagistice (99, 100), prin creşterile de temperatură cutanată (mai ales la nivelul bontului), precum şi prin modificări vegetative, creşteri ale tensiunii arteriale şi frecvenţei cardiace.

Un fenomen relativ frecvent este *telescoparea*: deşi resimţit iniţial ca vivid, apt de mişcări coordonate, membrul-fantomă devine dureros în urma unor episoade de contractură şi, cu timpul, dimensiunile sale percepute se micşorează. S-a raportat totuşi un caz la care în urma ameliorării circulaţiei cerebrale ca o consecinţă a unui transplant cardiac, dimensiunile aparente ale membrului-fantomă şi intensitatea percepţiei au crescut.

Primele ipoteze asupra originii fenomenului s-au referit la apariţia neuroamelor. S-a apreciat că nodulii formaţi la capătul nervos al bontului erau capabili să genereze impulsuri apte de a parcurge căile fiziologice de transmitere a durerii şi de a stimula ariile receptoare (158). Tratamentele efectuate au vizat rezecţii chirurgicale ale bontului sau blocaje ale căilor la niveluri supraiacente, dar rezultatele au fost doar de moment, durerea reapărând întotdeauna, fapt care indică o procesualitate cu mult mai complexă.

3.4.1.12. Teoria neuromatrixului

Melzack a conceput existenţa unui substrat anatomic sub forma unei reţele de anse între talamus şi cortex, precum şi între cortex şi sistemul limbic, pe care l-a desemnat prin termenul *neuromatrix*. Sinapsele şi distribuţia reţelei sunt determinate genetic, caracteristicile ei fiind ulterior modelate de impulsurile senzoriale. Structura permite în interiorul componentelor sale procesarea paralelă şi convergentă a informaţiei.

Fiecare informaţie determinată este astfel procesată ciclic şi resintetizată sub forma unui pattern caracteristic: *neuromarca* (*neurosignature*). Segmente de reţea – *neuromodule* – sunt specializate în a prelucra evenimente senzoriale majore (răniri, stimularea zonelor erogene, variaţii termice); ele impresionează specific mărcile senzaţiilor particulare în cadrul global al neuromărcii globale a neuromatrixului.

Impulsurile care ajung să fie procesate şi eliberate ca rezultantă a neuromărcii includ (80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 125): 1. informaţii senzoriale (cutanate, senzoriale sau de la alţi receptori somatici); 2. informaţii vizuale sau provenind de la alţi analizatori care influenţează elaborarea cognitivă a situaţiei; 3. influxuri tonice şi fazice cognitive provenind de la alte zone corticale; 4. modulări intrinseci neuronale inhibitorii inerente funcţionării cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

Neuromarca se proiectează la nivelul centrului neural conştient (creierul) sub forma unui curent continuu de aferenţe convergente din care ia naştere senzaţia continuităţii şi funcţionalităţii corporale. Datorită faptului că centrul neural conştient integrează totalitatea informaţiilor senzitivo-senzoriale, precum şi activitatea afectivă, evaluativă etc., fiecare eveniment psihologic este deservit de o anumită parte a unui *neuromodul*.

Aspectele menţionate sunt oarecum similare unei reţele neuronale Hebb, cu deosebirea că aceasta este construită prin învăţare senzorială, pe când neuromatrixul este determinat genetic.

O altă deosebire constă în faptul că, pe lângă informarea asupra existenţei sinelui corporal, a vigilităţii şi atenţiei autofocalizate (existând chiar şi o vigilitate latentă, responsabilă de mişcările din timpul somnului), după ce a avut experienţa asocierii stimulului dureros cu elemente de afect şi încărcătură semantică, neuromatrixul elaborează comportamente motorii specifice, cu mult mai complicate decât reflexele de retragere a membrului sau de clipire. Comanda cerebrală activează modulul responsabil de comanda motorie (pentru fugă, de exemplu) ce se transmite la motoneuronii coarnelor anterioare medulare. În acest fel, comenzile cerebrale pot transmite experienţa unei mişcări în membrul-fantomă, comandă care este simultan coerentă cu patternul înscris in neuromatrix ca pentru organismul integru.

Faptul că feedback-urile proprioceptive lipsesc face ca intensitatea comenzii motorii să crească şi astfel se pot explica fenomenele de oboseală, febra musculară şi contractura tonică a membrului-fantomă.

Există încă puţine dovezi în sprijinul teoriei menţionate. La procesarea informaţională a durerii a fost evidenţiată, prin imagistică funcţională (27), participarea structurilor implicate concomitent (145, 155, 162) şi în acţiuni cognitive, afective, motorii, inhibitorii, precum şi în răspunsuri vegetative; structurile vizate se află la nivel encefalic: talamusul, nucleul lentiform, insula, cortexul cingulat anterior, prefrontal şi parietal.

Dacă existenţa reţelelor neuronale distincte este pe cale să fie obiectivată prin tehnicile moderne de imagistică (124, 57, 128), gradul de implicare al determinării genetice este în egală măsură şi confirmat, şi marginalizat de fenomenele de coordonare reciprocă între mână şi gură (care apar încă din viaţa intrauterină), precum şi de fenomenele de imitaţie precoce care vin să întărească teoria retopografierii.

Totuşi, par să existe argumente pentru existenţa funcţională a neuromodulelor. Injectarea de anestezic local în hipotalamusul lateral (Tarker şi Melzack, 1987), o zonă considerată strategică pentru neuromatrixul identităţii corporale, duce la scăderea durerii la testul cu formalină chiar dacă răspunsul nu este concludent la testul Tail-flick (care este mediat în principal prin mecanism de reflex spinal).

Injectarea anestezicului în bandeleta cingulară (Vaccarino şi Melzack, 1992) a produs descreşteri impresionante ale durerii la testul cu formalină, ca şi la automutilarea produsă de durere sau în disestezia din leziuni nervoase periferice. Rezultate similare s-au înregistrat şi în injectarea nucleului dinţat (McKenna şi Melzack, 1992).

Testul cu formalină produce o durere precoce care creşte rapid şi scade în 5 minute, urmată de o durere tardivă care începe la 15 minute de la injectare şi durează o oră. Blocarea anestezică a labei (Vaccarino şi Melzack, 1990) aboleşte durerea tardivă post-amputare numai dacă e efectuată suficient de devreme pentru a preveni şi durerea precoce. Dacă răspunsul precoce s-a produs, acţiunea asupra durerii tardive este doar diminuată. Faptul că durerea persistă chiar şi după blocarea căilor de transmisie este similar cu mecanismul durerilor de lungă durată sau chiar cu acela al durerilor-fantomă şi demonstrează astfel că procesualitatea fenomenului implică nu numai stimularea senzorială, dar şi participarea determinantă a proceselor centrale, durerea reprezentată putând continua şi în absenţa aferentaţiei iniţiale.

Scanned with OKEN Scanner

3.4.1.13. Teoria retopografierii

Noţiunea de *homunculus* – reprezentarea de genul unei matriţe, a unei amprente la nivel cortical a întregii suprafeţe corporale în care sunt identificate senzaţiile resimţite pe puncte ale pielii – a fost acreditată în urma cercetărilor efectuate de Penfield şi Rasmunsen (1950), Kaas (1979), Merzenich (1984) (66, 93).

Problema dominanţei genetice sau funcţionale a acestor reprezentări topografice a fost pusă atunci când, în urma lezării nervilor braţelor la primate (66, 16), regiunea braţului din homunculus s-a dovedit a nu fi mută, ci, surprinzător, preluată de semnalele provenite din teritoriul facial. Dacă cercetările anterioare arătaseră că folosirea dominantă a unui deget poate extinde aria proiecţiei sale corticale în dauna proiecţiilor degetelor vecine până la o distanţă corticală de 1 mm, ulterior s-a evidenţiat că deaferentarea pe termen lung (12 ani) a membrului superior duce la preluarea influxurilor regiunii faciale aflate la o distanţă de 1 cm, distanţă cu un ordin de mărime mai mare.

Cercetări care utilizează tehnici imagistice moderne certifică faptul că acelaşi fenomen se petrece şi la om, dar instalarea sa este cu mult mai rapidă (4 săptămâni) decât ar permite-o procesele de plasticitate neuronală, aşa cum sunt ele concepute până în prezent (11, 127).

Vilyanur Ramachandran (112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 161) a postulat şi cercetările sale tind să demonstreze faptul că, dacă genomul nu se modifică pe parcursul existenţei, funcţionalitatea reprezentărilor corticale suferă schimbări în funcţie de contextul informaţional (51, 38, 39, 131, 134). Pe de altă parte, rezultă că deaferentarea poate demasca circuite sinaptice care, deşi erau preexistente, aveau funcţia inhibată. Termenul pe care el îl propune pentru aceste procese este *retopografiere* (*remaping*).

Corelările dintre topografiile faciale şi ale membrului superior sunt deosebit de incitante. Folosind stimuli tactili fini aplicaţi pe faţă, s-au obţinut senzaţii de membru-fantomă aflate în corespondenţă directă: obrazul cu policele, buza superioară cu indexul, bărbia cu minimumul, toate având margini extrem de precise. În urma stimulării s-a resimţit *senzaţie* la nivelul feţei şi *furnicătură* în membrul-fantomă.

O altă retopografiere simultană o constituie regiunea proximală bontului, la 7 cm de limita de amputaţie, unde stimularea zonei anterioare a braţului declanşa senzaţie de police-fantomă, iar stimularea laterală senzaţie în minimum, ca şi cum ar exista un membru-fantomă aflat în pronaţie.

Alte corespondenţe vizează relaţiile intermanuale (policele pot oferi senzaţii referite controlateral, dar numai pentru tact, nu şi pentru temperatură sau durere), complicând astfel interrelaţiile dintre emisfere. Similar, se stabilesc reciprocităţi funcţionale între membrul superior şi muşchiul deltoid, membrul inferior şi penis (oferind astfel explicaţii pentru fenomenele de fetişism cu obţinerea de orgasm la atingerea membrului inferior).

Chiar dacă stimularea este heterotipică (implică două senzaţii distincte), senzaţia referită are un grad de specificitate topologică, existând o reciprocitate grosieră între sensibilitatea termică şi cea senzitivă. Stimulii termici aplicaţi pe topografii faciale dau senzaţie de temperatură şi atingere dacă diferenţa de temperatură este semnificativă şi numai de atingere, dacă aceasta este sub prag.

Explicarea pe care o oferă autorul teoriei privind reactivarea unor sinapse oculte este susţinută prin implicarea celorlalţi analizatori, dintre care un rol esenţial îl joacă propriocepţia şi, mai ales, analizatorul vizual. Faptul este susţinut de identificarea a cel puţin 30 de zone corticale care conţin „hărţi" parţiale sau complete ale câmpului vizual (110, 111, 48).

Pornind de la această premisă, Ramachandran a imaginat experimente de condiţionare reflexă prin care senzaţia de atingere a fost transferată unor obiecte nebiologice exterioare corpului; astfel, atingerea unui pantof este resimţită ca o atingere corporală. Tot o iluzie

Scanned with OKEN Scanner

condiţionată reflex pentru a simula fenomenul de telescopare îl reprezintă *Fenomenul Pinochio*, prin care subiectul ajunge să-şi simtă nasul la distanţă.

Poate cea mai spectaculoasă realizare a fost un dispozitiv care, prin imaginea reflectată a mâinii indemne, creează iluzia integrităţii ambelor membre superioare. Astfel, acest dispozitiv declanşează spontan activarea senzaţiei de membru-fantomă, creează iluzia de mişcare anulând contractura sau poziţiile vicioase, aboleşte fenomenele de telescopare şi, în timp, duce la stingerea senzaţiei de membru-fantomă. Aceste experimente ridică iarăşi problema complexităţii relaţiilor interemisferice, mai ales că stimularea prin sugestie nu oferă aceleaşi rezultate.

Fenomenele obiective ale retopografierii corticale au ca rezultantă subiectivă senzaţia corporală a sinelui. Încă din anii '50, cercetătorii au considerat că schema corporală este rezultatul experienţei. Merleau-Ponty considera că, după naştere, experienţa „debutează prin a fi interoceptivă". Experimente dezvoltate de Brown, Meyer şi Horenstein (1952), Cash şi Brown (1987), Gardner şi Moncrieff (1988), Powers (1987), Gallagher şi Meltzoff (1996) au clarificat conceptual problema aducând argumente atât în favoarea existenţei neuromatrixului, cât şi a proceselor de retopografiere (12, 13).

Se distinge astfel între noţiunile de* schemă corporală *(Berlucchi şi Aglioti, 1997 ; Melzack, 1990, 1997 ; Ramachandran* et al.*, 1995) şi* imagine corporală *(41, 42, 43, 44).

Schema corporală (122) desemnează un sistem al capacităţilor motorii care poate funcţiona fără necesitatea absolută a informaţiei perceptuale. Ea nu este o convingere, o credinţă sau o atitudine, ci implică performanţe preconştiente şi procese subpersonale cu rol în postură şi mişcare.

Imaginea corporală reprezintă, în schimb, un sistem de percepţii, atitudini şi convingeri ale unei persoane asupra propriului sine corporal. Ea implică trei elemente intenţionale : 1. experienţa perceptuală a corpului ; 2. înţelegerea conceptuală a corpului (inclusiv moştenirile antropo-culturale sau ştiinţifice) ; 3. atitudinea emoţională asupra propriului trup.

Cele două sisteme interreacţionează reciproc şi prezintă un înalt grad de coordonare în cazul comportamentului intenţional.

Există şi dovezi ale posibilităţii unei duble disocieri între sisteme : Brown *et al.* au raportat cazul unei paciente care, suferind de un defect de percepţie a jumătăţii sale stângi, nu o putea folosi deşi capacităţile motorii de această parte erau neschimbate.

În celălalt sens, Gallagher *et al.* raportează cazuri de deaferentare tactilă şi proprioceptivă în care intervenţia cognitivă şi vizuală făcea posibilă folosirea membrelor.

Referitor la membrele-fantomă (49, 56), trebuie luate în considerare o serie de aspecte : Merleau-Ponty considera că membrul-fantomă are statusul de schemă corporală şi aducea în atenţie în acest sens existenţa fenomenelor de *uitare*. Amputaţii non-aplazici au momente când „uită" de absenţa membrului, eşuând în desfăşurarea unor gesturi motorii care l-ar fi implicat.

În al doilea rând, aplazicii n-au fenomene de uitare (160), la aceştia, chiar apariţia fenomenelor de membru-fantomă instalându-se tardiv (între 4 şi 30 de ani). Aceste date sugerează că membrul fantomă la aplazici ţine de imaginea corporală. Apariţia tardivă e precipitată de episoade de anxietate, stres sau stimulare fizică. Se pune problema dacă aceste conjuncturi activează o imagine corporală alterată cognitiv sau dacă activează structuri arhaice, pledând astfel pentru o schemă corporală înnăscută. Pentru această din urmă supoziţie aduc argumente şi experimentele (Ree şi Farah, 1995) pe nou-născuţi care au despre propriul corp doar informaţii tactile şi kinestezice, dar nu şi vizuale (nu şi-au văzut niciodată imaginea corporală în oglindă). Meltzoff şi More au demonstrat că astfel de subiecţi au capacitatea de a imita gesturile şi mimica facială a celor cu care vin în contact, aceste imitaţii petrecându-se mai ales când nu se simt supravegheaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a explica aceste fenomene autorii sugerează existenţa unui *sistem perceptual supramodal* de echivalenţă între sine şi altă persoană. Acest sistem ar permite translatarea informaţiei vizuale în comportament motor. Cu alte cuvinte, propriocepţia şi văzul „vorbesc acelaşi limbaj".

Alte experimente (Gallaher, Butterworth, Lew şi Cxole, 1998) împing această corespondenţă cu mult înainte de vârsta zero, rezultând existenţa unei noţiuni „embrionice" a sinelui. Prin studii de ecografie s-a obiectivat existenţa unor cupluri gestuale (14, 74, 123) care persistă după naştere, de genul coordonării deschiderii gurii cu mişcarea mâinii (în cadrul comportamentelor alimentare). Postnatal (17), se pot evidenţia şi alte asemenea coordonări neînvăţate cum ar fi gratajul precis al zonei cutanate la stimularea tactilă fină.

Aceste date pledează atât pentru existenţa unei scheme corporale înnăscute, cât şi pentru procesele de restructurare (60) a acesteia, procese ce pot debuta precoce, chiar din perioada intrauterină (în cazul aplaziilor), justificând totuşi şi apariţia tardivă a fenomenelor de membru-fantomă. Indirect se susţine astfel că, între teoria neuromatrixului şi cea a retopografierii nu există incompatibilităţi fundamentale, ele putându-se completa reciproc (15).

3.4.1.14. Tratamentul durerilor de membru-fantomă

Tratamentul preconizat al durerilor de membru-fantomă se împarte în : invaziv şi neinvaziv, (nefarmacologic şi farmacologic).

Tramentul invaziv la nivel encefalic vizează ablaţia anumitor zone şi/sau stimularea zonelor inhibitorii (substanţa gri periapeductală, talamusul), precum şi injectarea de anestezice locale la nivelul sistemului limbic.

La nivel medular se poate apela la cordotomie anterolaterală, simpatectomie, ablaţie DREZ (*dorsal root entry zone*), care constă în ablaţia laminelor I-IV la nivelul corespunzător neuroamelor. Această tehnică implică însă numeroase complicaţii ; efectele pozitive s-au obţinut doar în 30% din cazuri în care a fost implicat şi efectul placebo al unor substanţe. Stimularea coloanei dorsale nu a evidenţiat rezultate semnificative.

Blocada epidurală este o metodă cu rezultate ceva mai promiţătoare folosind anestezice locale. Utilizarea de opioizi este limitată de existenţa formelor rezistente.

Blocarea nervilor periferici este o metodă cu rezultate variabile. Blocarea nervoasă care precedă actul chirurgical pare a avea ca rezultat împiedicarea apariţiei senzaţiei de membru--fantomă prin participarea mecanismelor de memorie a durerii.

Apariţia fenomenelor dureroase de membru-fantomă şi la pacienţii cu secţiune completă a măduvei spinării pune problema preponderenţei centrale a fenomenelor fiziopatologice, fapt ce poate face ca toate aceste terapii menţionate mai sus să se dovedească ineficiente.

Tratamentul neinvaziv nefarmacologic pare a fi asigurat cu succes de dispozitivul de creare a iluziei membrului indemn prin imagine reflexă imaginat de Ramachandran. Se mai citează totodată folosirea acupuncturii, unele date relatând însă că folosirea acesteia duce la agravarea simptomatologiei.

Fizioterapia pare să asigure un oarecare confort pacientului prin îmbunătăţirea fluxului sanguin în bontul de amputaţie.

Tratamentele psihologice implică terapii de relaxare, cognitiv comportamentale, precum şi reconstruirea cognitivă (109, 153, 138, 139).

Aplicatea de tratamente cu dispozitive TENS pare utilă când curenţii sunt administraţi la distanţă ; aplicarea lor ipsilaterală determină însă exacerbarea durerii.

Tratamentele farmacologice au ca primă elecţie folosirea opioizilor (96, 97, 19, 59). Din acest punct de vedere, asigurarea de *preemptive analgesia* pare să reducă considerabil, dacă nu chiar să anuleze apariţia durerii de membru-fantomă postchirurgical.

Dacă tratamentul opioid este potenţat cu antidepresive şi/sau gabapentin, tratamentul, ca şi în restul durerii cronice, dă rezultate semnificativ mai bune. Nu trebuie neglijat însă pericolul apariţiei fenomenelor de toleranţă şi dependenţă la opioizi.

Folosirea cronică a antiinflamatoarelor nesteroidiene este tarată de efectele secundare ale acestora.

Dintre medicaţiile neurotrope, anticonvulsivantele şi stabilizatoarele (carbamazepin, gabapentin) membranare nu lipsesc din schemele terapeutice acreditate.

Deşi utilizarea psihotropelor oferă o largă gamă de opţiuni terapeutice, dintre antidepresivele triciclice, IMAO şi inhibitorii de recaptare a neuromediatorilor, primele par a avea succes terapeutic maxim.

Dintre clasele terapeutice luate în studiu se citează folosirea inhibitoarelor de NMDA şi calcitonina.

Menţionăm că administrarea uniemisferică a agenţilor terapeutici ar putea constitui o alternativă promiţătoare datorită limitării acţiunii medicamentului într-o anumită zonă.

3.4.1.15. Remarce finale

Durerea de membru-fantomă constituie încă o provocare terapeutică. Studiul acesteia, ca şi descifrarea mecanismelor producerii de senzaţii-fantomă *prin similitudinile cu componentele psihologice ale durerii cronice*, pot constitui cheile descifrării fenomenelor algezice. Din acest punct de vedere, confirmarea şi/sau completarea elementelor ce par să întărească viabilitatea teoriilor menţionate se află pe o cale bună, dar abia la început.

Se întrezăreşte faptul că aprofundarea teoretică a problematicii enunţate poate duce la apariţia de schimbări conceptuale majore. O abordare pluridisciplinară neurologică, genetică, psihologică, fiziologică şi farmacologică, laolaltă cu aplicarea noilor tehnici de imagistică reprezintă calea rezonabilă de urmat.

Bibliografie

1. Ackermann, H., Lutzenberger, W., Hertrich, I. – „Hemispheric lateralization of the neural encoding of temporal speech features : a whole-head magnetencephalography study", *Cognitive Brain Research*, 1999, 7, pp. 511-518.
2. Amstein, P., Caudill, M., Mandle, C.L. *et al.* – „Self efficacity as a mediator of the relationship between pain intensity, disability and depression in chronic pain patients", *Pain*, 1999, 80 (4), pp. 483-491.
3. Andre, J.M., Martinet, N., Paysant, J., Beis, J.M., Le Chapelain, L. – „Temporary phantom limbs evoked by vestibular caloric stimulation in amputees", *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.*, 2001, 14 (3), pp. 190-196.
4. Angrilli, A., Köster – „Psychophysiological stres responses in amputees with and without phantom limb pain", *Physiology and Behavior*, 2000, 68 (5), pp. 699-706.
5. Axel, R. – *The Molecular Logic of Smell Scientific American*, October 1995.
6. Barsky, A.J., Coeytaux, R.R., Sarnie, M.K. *et al.* – „Hypochondriacal patient's beliefs about good heath", *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, p. 1085.
7. Bayer, T.L., Coverdale, J.H., Chiang, E. *et al.* – „The role of prior pain experience and expectancy in psychologically and physically induced pain", *Pain*, 1998, 74 (2-3), pp. 327-331.
8. Benson, D.L., Coverdale, J.H., Chiang, E. *et al.* – „Makind memories stick : cell adesion molecules in synaptic plasticity", *Trends in Cell Biology*, 2000, 10 (11), pp. 473-482.

Scanned with OKEN Scanner

78. McKay, B.E., Persinger, M.A., Koren, S.A. – „Exposure to a theta-burst patterned magnetic field impairs memory acquisition and consolidation for contextual but not discrete conditioned fear in rats", *Neuroscience Letters*, 2000, 292 (2), pp. 99-102.
79. Mela, D. – „Do you smell what I smell ?", *Talk presented at Institute of Food Research Open Day*, 1995.
80. Melzack, R. – „From the gate to the neuromatrix", *Pain*, 1999, Aug. Suppl. 6, pp. 121-126.
81. Melzack, R. – „Pain – an overview", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999, Oct. 43, pp. 880-884.
82. Melzack, R. – „Phantom limbs and the concept of a neuromatrix", *Trends in Neuroscience*, 1990, 13, pp. 88-92.
83. Melzack, R., Casey, K.L. – „Sensory motivational and central control determinants of pain : A new conceptual model", in D. Kenshalo (ed.), *The Skin Senses*, Springfield, 1968, pp. 423-443.
84. Melzack, R., Torgerson, W.R. – „The language of pain", *Anesthesiology*, 1971. 34, pp. 50-59.
85. Melzack, R., Wall, P.D. – *The Challenge of Pain*, ed. a II-a, Penguin Books, London, 1988.
86. Melzack, R. – „Phantom limbs and the concept of a neuromatrix", *Trends Neurosci.*, 1990, 13 (3), pp. 88-92.
87. Melzack, R. – „The tragedy of needless pain : A call for social action", in R. Dubner, G.F. Gebhart and M.R. Bond (eds), *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam, 1988, pp. 1-11.
88. Melzack, R., Loeser, J.D. – „Phantom body pain in paraplegics : Evidence for a central «pattern generating mechanism» for pain", *Pain*, 1978, 4, pp. 195-210.
89. Melzack, R., Israel, R., Lacroix, R., Schultz, G. – „Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood", *Brain*, 1997, 120 (Pt 9), pp. 1603-1620.
90. Melzack, R. – „Gate control theory, on the evolution of pain concepts", *Pain Forum*, 1999, vol. 5, pp. 128-138.
91. Melzack, R. – „Phantom limbs, the self and the brain", *Canadian Psychology*, 1989, 30, pp. 1-16.
92. Melzack, R. – „The McGill Pain questionnaire : Major properties and scoring method", *Pain*, 1975, 1, pp. 277-299.
93. Merzenich, M.M., Kaas, J.H. – „Principles of organization of sensory-perceptual systems in mammals", *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, 9, pp. 1-42.
94. Miller, M.S., Gang, B.L., Trung, T.N. *et al.* – „Interhemispherical switching mediate perceptual rivality", *Current Biology*, 2000, 10, pp. 383-392.
95. Montoya, P., Larbig, W., Grulke, N., Flor, H., Taub, E., Birbaumer, N. – „The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees", *Pain*, 1997.
96. Mungiu, O.C. (sub red.) – *Algeziologie specială*, Polirom, Iaşi, 2000.
97. Mungiu, O.C. – *Algeziologie generală*, Polirom, Iaşi, 1999.
98. O'Boyle, D.J., Moore, C.E.G., Poliakoff, E., Butterworth, R., Sutton, A., Cody, F.W.J. – „Human locognosic acuity on the arm varies with explicit and implicit manipulations of attention : implications for interpreting elevated tactile acuity on an amputation stump", *Neuroscience Letters*, 2001, Jun 1, 305 (1), pp. 37-40.
99. Ojemann, J.G., Silbergeld, D.L. – „Cortical stimulation mapping of phantom limb rolandic cortex", *Journal of Neurosurgery*, 1995, 82, pp. 641-644.
100. Pawl, R.P. – „A review of functional imaging of the brain and pain", *Current Reviews of Pain*, 1999, vol. 3, pp. 249-255.
101. Peleg, D., Goldman, J.A. – „Foetal heart rate acceleration in response to light stimulation as a clinical measure of foetal well-being : A preliminary report", *J. Perinatal Medicine*, 8 (1), pp. 38-41.
102. Persinger, M.A. – „Metaphors for the effects of weak, sequentially complex magnetic fields", *Perceptual and Motor Skills*, 1997, Aug. 85, pp. 204-206.
103. Persinger, M.A., Peredery, O., Bureau, Y.R., Cook, L.L. – „Emergent properties following brain injury : the claustrum as a major component of a pathway that influences nociceptive thresholds to foot shock in rats", *Perceptual and Motor Skills*, 1997, Oct. 85, pp. 387-398.

Scanned with OKEN Scanner

149. Suzuki, S., Cavanagh, P. – „Focused attention distorts visual space", *Investigative Opthalmology & Visual Science*, 1994, 35, p. 2081.
150. Tokuyama, W., Okuno, H., Hashimoto, T., Li, Y.X., Miyashita, Y. – „BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex", *Nature Neuroscience*, 2000, 3 (11), pp. 1134-1142.
151. Toller, S.V. – „What the nose knows", *Biological Sciences Review*, 1995, May, pp. 2-5.
152. Tononi, G., Edelman, G.M. – „Consciousness and complexity", *Science*, 1998, 282, pp. 1846-1851.
153. Turk, D.C., Flor, H. – „Pain greater than pain behaviors : the utility and limitations of the pain behavior construct", *Pain*, 1987, vol. 31, pp. 277-295.
154. Ulman, S. – „The interpretation of visual motion", MIT Press, Cambridge, Mass., 1979.
155. Uttal, W.R. – „Do theoretical bridges exist between perceptual experience and neurophysiology ? ", *Perspectives in Biology and Medicine*, 1997, vol. 40, pp. 280-302.
156. Valent, P. – „The right brain as a substrate for reforging psychoanalytic and trauma therapies", *ASTSS/NCPTSD Annual Conference* (March 2001), Canberra, Australia.
157. Vetter, R.J., Weinstein, S. – „The history of the phantom in congenitally absent limbs", *Neuropsychologia*, 1967, 5, pp. 335-338.
158. Wall, D.P., Melzack, R. (eds) – *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone, New York, 1999.
159. Wall, D.P. – „Introduction", in P.D. Wall and R. Melzack (eds), *Textbook of Pain*, 4th ed., Churchill Livingstone, New York, 1999.
160. Weinstein, S., Sersen, E.A., Vetter, R.J. – „Phantoms and somatic sensation in cases of congenital aplasia", Cortex, 1964, 1, pp. 276-290.
161. Wiech, K., Preissl, H., Lutzenberger, W., Kiefer, R.T., Töpfner, S., Haerle, M., Schaller, H.-E., Birbaumer, N. – „Cortical reorganization after digit-hand replantation", *Journal of Neurosurgery*, 2000, 93, pp. 876-883.
162. Wiech, K., Preissl, H., Birbaumer, N. – „Neuronale Netzwerke und Schmerzverarbeitung – Ergebnisse bildgebender Verfahren", *Der Anästhesist*, 2001, 50, pp. 2-12.
163. Wilkins, K.L., McGrath, P.J.G., Finley, A., Katz, J. – „Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees", *Pain*, 1998, 78 (1), pp. 7-12.
164. Yonelias, A.P, Kroll, N.E.A., Baynes, K. *et al.* – „Visual implicit memory in the left hemisphere : Evidence from patients with callosotomies and occipital lobe lesion", *Psychological Science*, 2001, Jully, pp. 293-298.

3.5 Rolul sistemului nervos simpatic în procesele nociceptive

3.5.1. Receptorii adrenergici alfa-2
(în colaborare cu dr. Irina M. Jaba)

Analgezia mediată de adrenoreceptorul a_2 a fost investigată pe scară largă de la începutul secolului şi folosită clinic pentru prima oară în 1984. Cercetarea rolului lor în domeniile neurobiologiei şi farmacologiei durerii a facilitat introducerea în practica medicală a agoniştilor a_2, cu importanţă în controlarea stărilor de durere acute şi cronice (18).

Studii de genetică moleculară făcute pe oameni, şobolani şi şoareci au arătat că există trei gene care codifică subtipuri diferite de receptori adrenergici α_2. Clasificările farmacologice şi genetice au fost aduse la un numitor comun, aşa cum se poate observa din tabelul 6 (2, 9, 19).

Tabelul 6. *Clasificarea farmacologică şi genetică a receptorilor α_2*

Clasificarea farmacologică şi genetică a receptorilor α_2			
Nomenclatura farmacologică	$\alpha_{2\,A/D}$	$\alpha_{2\,B}$	$\alpha_{2\,C}$
Nomenclatura genetică la om	$\alpha_{2\,C\,10}$	$\alpha_{2\,C\,2}$	$\alpha_{2\,C4}$
Nomenclatura genetică la şobolan	RG20	RNG	RG10
Nomenclatura genetică la şoarece	MHC10	MHC2	MHC4

O strategie eficientă în caracterizarea rolului subtipurilor de adrenoreceptori α_2 este inhibarea efectului cauzat de un agonist adrenergic cu un antagonist α_2 neselectiv (yohimbina, idazoxan, atipamezol), confirmându-se astfel efectul mediat de adrenoreceptorul α_2. Spre exemplu, se foloseşte clonidină intratecal în scop analgezic la şobolani, în testul tail-flick, iar antagonizarea efectului se va obţine prin administrarea de yohimbină intratecal şi nu la administrarea de prazosin, ceea ce arată că medierea analgeziei în acest caz este realizată de subtipul $\alpha_{2\,A}$ (tabelul 7) (10).

Tabelul 7. *Substanţe care interferează cu receptorii α_2*

Substanţa	Caracteristici
Noradrenalina ; adrenalina Clonidina Dexmedetomidina	Agonişti neselectivi pentru receptorul α_2
Atipamezol Idazoxan Yohimbina	Antagonişti neselectivi pentru α_2
Guanfacina Guanabenz	Agonişti semiselectivi pentru α_2
Prazosin Chlorpromazina ARC-239	Antagonişti pentru α_{2B} şi α_{2C}
Oxzmetazolina	Antagonist pentru α_{2A} şi α_{2C}
BAM-13303	Antagonist pentru α_{2C}

S-a constatat că distribuţia subtipurilor de receptori α_2 la nivelul SNC este neomogenă, receptorul α_{2A} fiind cel mai frecvent întâlnit dintre cei trei. Localizările anatomice la nivelul cărora liganzii adrenergici α_2 ar putea influenţa procesarea şi percepţia dureroasă includ cornul dorsal al măduvei spinării şi nuclei ai trunchiului cerebral (locus coeruleus şi nucleii noradrenergici A5 şi A7). Astfel, stimularea electrică la nivelul locus coeruleus (LC) inhibă reacţiile neuronilor cornului dorsal la stimulii nociceptivi periferici la şobolan, pisică şi primate. Activarea nucleului A7 produce de asemenea antinocicepţia la şobolan, efect inhibat de administrarea intratecală de yohimbină. Nucleul A7 ar putea fi o zonă importantă în procesul prelucrării stimulilor nociceptivi, fapt sugerat prin demonstrarea existenţei unei legături neurale între substanţa cenuşie periapeductală (situsul acţiunii supraspinale a agoniştilor opioizi endogeni şi exogeni) şi nucleul A7. Alte informaţii arată că unul dintre rolurile importante jucate de adrenoreceptorii spinali α_2 este acela de **cale comună finală în efectele antinociceptive** ale unor medicamente administrate supraspinal (fig. 3) (6, 7, 8, 20).

Scanned with OKEN Scanner

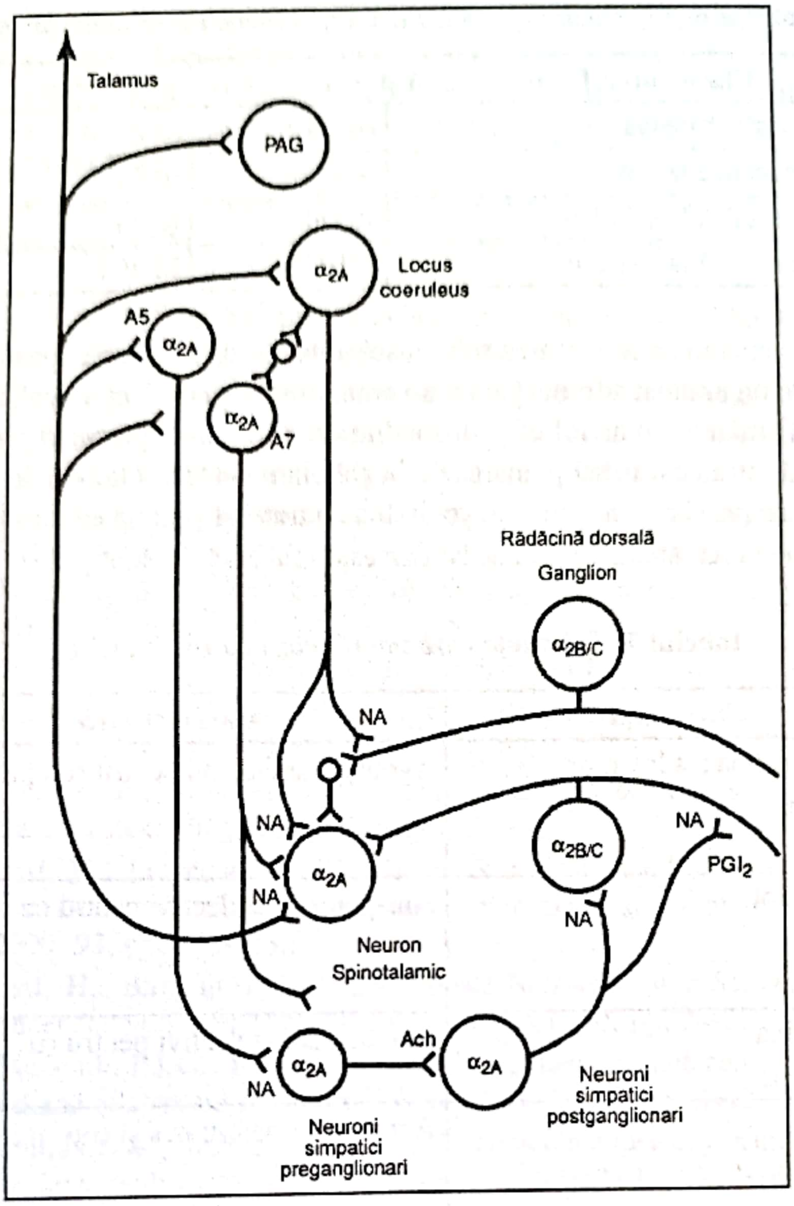


Figura 3. *Localizarea schematică a subtipurilor de receptori α_2 în SNC*

Un situs major al acţiunii analgezice a agoniştilor α_2 este la nivel spinal, unde s-a demonstrat frecvent o eficacitate şi potenţă comparabile cu cea a opioizilor. Cercetătorii sunt unanim de acord în privinţa faptului că efectul antinociceptiv spinal se datorează în primul rând inhibiţiei postsinaptice. Datele anatomice sugerează că subtipul principal de adrenoerceptor α_2 de pe neuronul postsinaptic al cornului dorsal este α_{2A}, în timp ce subtipul principal de pe terminaţiile aferente presinaptice din cornul dorsal este α_{2C} şi/sau α_{2B}. Informaţiile electrofiziologice şi comportamentale obţinute prin folosirea prazosinului ca antagonist semiselectiv de receptori α_{2C} şi α_{2B} susţin această ipoteză. Postsinaptic, activarea adrenoreceptorului α_2 este însoţită de creşterea conductanţei pentru potasiu în neuronii cornului dorsal, ceea ce cauzează hiperpolarizare cu scăderea excitabilităţii şi analgeziei (5, 14).

Inhibiţia presinaptică a aferenţelor primare dureroase contribuie şi ea la efectul antinociceptiv al agoniştilor α_2. Activarea receptorilor α_{2B} şi α_{2C} din neuronii ganglionari ai rădăcinii dorsale inhibă curenţii de tensiune ai canalelor de Ca^{2+} tip N. Un astfel de efect ar putea fi urmat de scăderea eliberării de neurotransmiţători – glutamat, substanţă P (11).

Trebuie avute însă în vedere şi celelalte efecte ale agoniştilor α_2 adrenergici – sedare, hipotensiune şi bradicardie, care însoţesc efectul analgezic în condiţiile administrării

sistemice. La rozătoare, oi şi primate aceste atât efectele secundare, cât şi analgezia, par a fi mediate în principal de subtipurile α_{2A} spinale de receptori (fiindcă analgezia indusă de agonişti α_2 nu este influenţată de prazosin, dar este atenuată de antagoniştii α_2 neselectivi). Devine astfel evident că agoniştii specifici subtipului α_{2A} nu pot produce o analgezie sistemică eficientă în durerea acută fără efecte secundare. În clinică, doze sistemice chiar foarte scăzute de clonidină (2-3 μg/kg) sau dexmedetomitină (1,2 μg/kg) determină sedare, bradicardie şi hipotensiune (17).

Utilizarea clinică a analgeziei sistemice cu adrenoreceptori α_2 ar fi extrem de limitată dacă sedarea intensă s-ar produce la doze mai mici decât cele necesare unei analgezii eficiente. Datele clinice arată un răspuns dependent de doză în sedare şi hipotensiune, dar nu şi în cazul analgeziei. În studiul pe animale, datele rezultate arată un răspuns în funcţie de doză şi în cazul analgeziei, dar dozele analgezice maxime folosite sunt cu câteva ordine de mărime mai mari decât cele folosite în experimentele clinice (2500 μg/kg *vs.* 10 μg/kg clonidină). Contrastul dintre analgezia eficientă cu agonişti α_2 din studiile pe animale şi incapacitatea experimentelor clinice cu doze mici de a demonstra analgezia reflectă dozele sistemice inadecvate folosite în experimentele clinice. Datorită faptului că efectele de sedare, hipotensiune şi bradicardie ale agoniştilor α_2 sunt mediate în zonele bulbospinale, este posibil ca utilizarea la nivel periferic a agoniştilor activi să evite efectele secundare. Alte noi strategii de abordare se adresează dezvoltării de agonişti selectivi subtipici, de agonişti hidrofilici cu acţiune periferică, realizării de combinaţii cu alte analgezice – opioizi, inhibitori colinesterazici sau serotonină (5, 13).

Referitor la stările de durere cronică, cele mai multe din informaţiile clinice şi cele provenind din studiile pe animale asupra analgeziei α_2 se bazează pe administrarea intratecală sau epidurală. Clonidina a fost aprobată în Statele Unite în scopul administrării epidurale pentru controlarea durerii în afecţiunile neoplazice intratabile care nu răspund la opioizi. Studii pe animale folosind agoniştii α_2 intratecali s-au făcut la şobolani neuropatici şi au demonstrat o analgezie dependentă de doză. Şobolanii neuropatici (cu ligatură la nivelul nervilor spinali L5-L6) prezintă de asemenea hiperalgezie mecanică şi termică sensibilă la efectul analgezic sistemic mediat de receptorii α_2. Totuşi, doza sedativă DE50 pentru dexmedetomidina în administrare sistemică la şobolanii şi şoarecii neuropatici este mai mică sau cel mult egală cu doza analgezică DE50, aşa încât problema sedării persistă şi la modelul de durere neuropată (4, 15).

Un studiu făcut pe şobolanii neuropatici la care se administrează clonidină intratecal a demonstrat analgezie dependentă de doză care era inhibată cu yohimbină şi nu cu prazosin – antagonist semiselectiv pe subtipul $\alpha_{2B/C}$ de receptor adrenergic. Aceste rezultate le reiau pe cele observate la animalele normale şi sugerează că analgezia mediată de adrenoreceptorii α_2 în stările neuropatice, cât şi în cele normale este mediată în primul rând de subtipul α_{2A}. Mai mult, şoarecii hiperalgezici neuropatici cu adrenoreceptori α_{2A} mutanţi nefuncţionali prezintă hiperalgezie mecanică ce nu este sensibilă la analgezia α_2, altă dovadă în sprijinul rolului jucat de subtipul α_{2A} de receptor. În acelaşi context, s-a constatat că alodinia mecanică la şobolani neuropatici cedează mai eficient la agonişti intratecali decât la agonişti sistemici (3).

Date rezultate din studii de comportament la primate şi oameni neuropatici nu au confirmat rezultatele analgezice descoperite la rozătoare cu ajutorul agoniştilor α_2. Experimentele clinice controlate făcute cu agonişti adrenergici α_2 la pacienţii cu dureri neuropatice au folosit clonidina topic, epidural şi oral. Administrarea cronică epidurală a clonidinei (perfuzie continuă 30 μg/h) pare să producă analgezia eficientă în durerea neuropată, dar administrarea cronică sistemică (cu doze zilnice de 3-5 μg/kg) este ineficientă la majoritatea pacienţilor cu durere neuropată. Pragurile pentru durerea neuropată nu au fost stabilite în aceste experimente clinice (1, 4).

Scanned with OKEN Scanner

Succesul clinic limitat de până acum în privința analgeziei cu agoniști α_2 pentru tratarea durerii cronice sugerează necesitatea unor **puncte de vedere noi** în exploatarea puternicului sistem antinociceptiv adrenergic endogen. Efectele secundare reprezintă cea mai mare problemă, limitând utilizarea sistemică. Cea mai evidentă abordare a problemei ar fi identificarea unei stări dureroase cronice deosebit de sensibile la efectul analgezic al agoniștilor α_2 și care să permită utilizarea unor doze sistemice eficiente suficient de scăzute pentru a nu induce efecte secundare semnificative (16).

O altă posibilitate constă în a determina dacă subtipurile α_{2B} și α_{2C} pot media analgezia în stări de durere neuropată sau de afectare a țesutului moale, așa încât dezvoltarea agoniștilor selectivi $\alpha_{2B/C}$ să permită folosirea unor doze sistemice mari fără ca efectele secundare mediate de adrenoreceptorii α_{2A} să mai apară. S-ar mai putea lucra la identificarea unui situs analgezic periferic în durerile cronice, situs care ar permite utilizarea unor doze mari de agoniști α_2 puțin liposolubili (4-hidroxiclonidină) care nu ar avea capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică și care, ca urmare, nu vor determina sedare, hipotensiune sau bradicardie mediate supraspinal și spinal (12, 20).

Administrarea de opioizi, neostigmină și serotonină intensifică analgezia indusă de agoniștii α_2 și diferite combinații ale acestora ar putea conduce la scăderea drastică a dozelor administrate, cu evitarea sedării sau complicațiilor cardiovasculare. În final, este foarte important de testat administrarea sistemică a agoniștilor α_2, deoarece aceasta pare singura cale viabilă de administrare pentru tratamentul clinic de lungă durată aplicat celor mai mulți dintre pacienții cu dureri cronice.

Bibliografie selectivă

1. Borghi, V., Pavone, F. – *Behavioral Effects of Adenosine A2A Receptor Agents on Formalin Pain in Mice : Involement of Adrenergic and Cholinergic Systems*, Abstract Book, Third Congress of the EFIC, Nice, France, 2000, p. 225.
2. Bylund, D.B., Eikenberg, D.C., Hieble, J.P. *et al.* – „International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoreceptors", *Pharmacology Rev.*, 1994, 46, pp. 121-135.
3. Davies, M.F., Kingery, W.S., Porce, L.R. *et al.* – „The alpha 2A adrenoreceptor is critical to the development of thermal, but not mechanical neuropathic hyperalgesia", *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1997.
4. Eisenach, J.C., Dupen, S., Dubois, M. *et al.* – „Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain", *Pain*, 1995, 61, pp. 391-399.
5. Eisenach, J.C., DeKock, M., Klimscha, W. – „Alpha 2 adrenergic agonist for regional anesthesia", *Anesthesiology*, 1996, 85, pp. 655-674.
6. Fang, F, Marczynaki, T.J., Proudfit, H.K. – „Projections from neurons in the ventrolateral periaqueductal gray in spinally projecting noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group", *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1995, 21, p. 386.
7. Gold, M.S., Dastmalchi, S., Levine, J.D. – „Alpha 2 adrenergic receptors subtypes in rat dorsal root and superior cervical ganglion neurons", *Pain*, 1997, 69, pp. 179-190.
8. Guo, T.Z., Jiang, J.Y., Buttermann, A.E., Maze, M. – „Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception", *Anesthesiology*, 1996, 84, pp. 873-881.
9. Hieble, J.P., Ruffolo, R.R. – „Subclassification and nomenclature of alpha 1 and alpha 2 adrenoreceptors", *Prog. Drug Res.*, 1996, 47, pp. 81-130.
10. Kogel, B., Reibmuller, E., Christoph, T., Forray, C., Chizh, B.A. – „The contribution of the a1 and a2 adrenoreceptor mechanisms in the antinociceptive action of clonidine in acute and chronic pain models", *Abstracts Book*, Third Congress of the EFIC, Nice, France, 2000, p. 199.

Scanned with OKEN Scanner

11. Lakhlani, P.P., Lovinger, D.M., Limbird, L.E. – „Alpha 2 adrenergic receptor modulation of calcium channels in locus coeruleus neurons", *Soc. Neuron. Abstr.*, 1996, 22, p. 1770.
12. Link, R.E., Desai, K., Hein, L. *et al.* – „Cardiovascular regulation in mice lacking alpha 2 adrenergic receptor subtypes B and C", *Science*, 1996, 273, pp. 803-805.
13. Meert, T.F., Kock, M.D. – „Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with alpha 2 adrenoreceptors agonists in rats", *Anesthesiology*, 1994, 81, pp. 677-688.
14. Ocana, M., Baeyens, J.M. – „Differential effects of K^+ channel blockers on antinociception induced by alpha 2 adrenoreceptors, $GABA_B$ and kappa opioid receptor agonists", *British Journal of Pharmacology*, 1993, 110, pp. 1049-1034.
15. Ossipor, M.H., Lopez, Y., Bian, D. *et al.* – „Synergistic antinociceptive interaction of morphine and clonidine in rats with nerve-ligation injury", *Anesthesiology*, 1997, 86, pp. 196-204.
16. Segal, I.S., Jarvis, D.J., Duncan, S.R. *et al.* – „Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during perioperative period", *Anesthesiology*, 1991, 74, pp. 220-225.
17. Sierralta, F., Naquira, D., Pinardi, G., Miranda, H.F. – „Alpha adrenoreceptor and opioid receptor modulation of clonidine-induced antinociception", *British Journal of Pharmacology*, 1996, 119, pp. 551-554.
18. Tamsen, A., Gordh, T. – „Epidural clonidine produces analgesia", *Lancet*, 1984, 11, pp. 231-232.
19. Wang, R., MacMillan, L.B. *et al.* – „Expression of alpha 2 adrenergic receptor subtypes in the mouse brain: evaluation of spatial and temporal information imparted by 3 kb of 5' regulatory sequence for the alpha 2A AR-receptor gene in transgenic animals", *Neuroscience*, 1996, 74, pp. 199-218.
20. * * * – Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management, vol. 9, edited by D. Borsook, IASP Press, Seattle, 1997.

3.5.2. Durerea neuropată; implicaţiile neuroplasticităţii neuronale

Ţesuturile periferice informează SNC prin intermediul neuronilor senzoriali şi al neuronilor postganglionari simpatici.

Aceştia din urmă inervează în special vasele sanguine, dar li se recunoaşte şi un rol legat de procesele nociceptive. În mod normal, cele două tipuri de neuroni acţionează independent din punct de vedere funcţional.

Această separaţie încetează însă în situaţia unei leziuni nervoase sau ca urmare a unui traumatism tisular asociat cu un proces inflamator. În aceste condiţii, se constată modificări de neuroplasticitate neuronală, după cum urmează:

1. stimularea neuronilor simpatici poate declanşa sensibilizarea sau activarea neuronilor senzoriali;
2. receptorii senzoriali pot fi sensibilizaţi prin intermediul terminaţiilor nervoase simpatice, independent de factorii lor normali de activare;
3. are loc o modificare a răspunsului reflex la nivelul neuronilor simpatici de la nivel central.

Astfel, ca urmare a unui traumatism sau a unei leziuni, neuronii simpatici postganglionari din zona teritorială lezată pot stabili conexiuni cu neuronii senzoriali aferenţi, ceea ce poate avea drept consecinţă o sensibilizare a receptorilor adrenergici, care la rândul lor pot declanşa fenomene de sensibilizare a fibrelor nociceptive aferente. Concomitent, se va modifica şi activitatea reflexă simpatică din respectivul teritoriu.

Aceste două tipuri de modificări realizează un circuit feedback între periferie şi măduva spinării, circuit întrerupt în unele condiţii patologice. La pacienţii atinşi de traumatisme cu sau fără leziuni nervoase se instalează dureri cronice şi alte simptome care, înmănuncheate, formează **sindromul dureros regional complex** (în engleză, *CRPS – Complex Regional Pain Syndrome*).

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti termeni au înlocuit denumiri mai vechi precum algodistrofie, cauzalgie, durere întreţinută de simpatic ş.a.

Se consideră: CRPS – tip I – algodistrofia;
CRPS – tip II – cauzalgia.

Pacienţii suferinzi de aceste sindroame (în special CRPS tip II) pot prezenta dureri spontane, deficite senzoriale, alodinie, hiperalgezie, hiperpatie, iradieri anormale ale durerii şi fenomene de înteţire a acesteia (*wind-up like*). De remarcat faptul că un blocaj al activităţii simpatice în teritoriul afectat determină o ameliorare a acestor simptome şi că acestea pot fi reiniţiate prin injectarea transcutanată de noradrenalină. La pacienţii cu CRPS tip I la care durerile pot apărea după un traumatism banal chiar în absenţa unei leziuni nervoase, implicarea mecanismelor simpatice nu este atât de tranşantă, dar este dovedit că simptomele dispar totuşi după blocarea simpaticului (farmacologică sau chirurgicală) (1).

Utilizarea modelelor experimentale a arătat diferite posibilităţi de cuplare simpato-senzorială la diverse niveluri, cum ar fi:

- **cuplajul chimic între terminaţiile nervoase postganglionare şi senzoriale lezate.** Acest cuplaj poate interveni la locul leziunii sau la distanţă. Terminaţiile neuronilor lezaţi pot burjona, degenera sau regenera, timp în care neuromediatorii sau neuropeptidele acestor neuroni pot suferi diverse modificări cantitative cu semnificaţii fiziopatologice importante. Dacă după o leziune nervoasă (sau după o ligatură de trunchi) se creează posibilitatea regenerării, atunci se constată o activare viguroasă a fibrelor aferente nemielinizate de către fibrele simpatice prin intermediul noradrenalinei ce se fixează pe receptorii adrenergici de la nivelul nevromului (2).
- **cuplajul terminaţiilor nervoase postganglionare şi senzoriale nelezate după o leziune nervoasă parţială** a fost demonstrat experimental la iepure şi a pus în evidenţă o sensibilizare a nociceptorilor polimodali nelezaţi din urechea de iepure, ca urmare a lezării parţiale a nervului marele auricular. Sensibilizarea se realizează ca urmare a stimulării simpatice prin intermediul noradrenalinei (receptori α_2), apare la 4-10 zile şi se menţine cel puţin 150 de zile (11).
- **cuplajul realizat în ganglionii rădăcinii dorsale (GRD) între fibrele simpatice şi cele senzoriale după leziuni nervoase periferice.**
  Experimental, s-a observat, după ligatura sciaticului la şobolan, că numeroase terminaţii axonale simpatice pătrund în ganglionul rădăcinii dorsale şi înconjură cu butoni terminali corpurile neuronilor ai căror axoni au fost lezaţi. Sunt vizaţi în speciali neuronii magnocelulari de diametru mare. Această proliferare este pusă în legătură cu semnalele trofice generate de celulele senzoriale cu axonii lezaţi sau de către celulele Schwan înconjurătoare posesoare ale unor receptori pentru NGF (factorul de creştere nervoasă). Această activitate este crescută în primele săptămâni de la producerea leziunii, pentru ca apoi să se observe o deprimare a sa.
- **cuplajul indirect între terminaţiile nervoase simpatice şi nociceptori în periferie.** După un traumatism nervos, se observă schimbări importante ale microcirculaţiei în jurul nociceptorilor, schimbări ce sunt consecinţa denervării şi apoi a reinervării zonei afectate (5). De altfel, este important de semnalat faptul că unii autorii (7, 8) consideră că terminaţiile nervoase simpatice ar juca un rol deosebit în sensibilizarea nociceptorilor printr-un mecanism total diferit de cele cunoscute până acum.

Pe baza unor experienţe efectuate la şobolan pe un model mecanic de hiperalgezie postbradikininică, apare clară implicarea inervaţiei simpatice cutanate a labei testate (simpatectomia chirurgicală sau pretratamentul cu indometacin determină antagonizarea acestui efect). Astfel, se conturează o interrelaţie noradrenalină-prostaglandine (cotransmiţători) mai puţin

cunoscută până acum, la care se adaugă şi ipoteza după care nociceptorii cutanaţi ar fi modulaţi în sensul creşterii sau scăderii sensibilităţii lor de către medulosuprarenală (6, 7, 8).

3.5.3. Modificări ale activităţii neuronale simpatice la nivel central

Observaţiile clinice au dovedit că schimbările asociate cu plasticitatea sistemului nervos simpatic posterioare unei leziuni nervoase pot determina apariţia unor sindroame dureroase.

Modificările tipurilor (*pattern*) activităţii reflexe simpatice ar reflecta schimbări produse la nivel central. Se efectuează cercetări în acest sens pe un model experimental la pisică, cercetări ce tind să arate că leziunile periferice pot genera modificări centrale traduse prin schimbarea tipurilor de activitate a neuronilor simpatici.

3.5.4. Durerea centrală

Relativ recent, publicaţiile IASP consideră durerea centrală ca o formă a durerii neuropate. Leziunile în acest tip de durere pot fi la nivel spinal, trunchi cerebral, nuclei subcorticali şi chiar scoarţă cerebrală. Lezarea căilor spinotalamice este condiţia obişnuită a acestui tip de durere. Studiul durerii centrale este deosebit de dificil, de un real folos fiind datele obţinute prin tomografia cu emisie de pozitroni, tomografia cu emisie de fotoni, magnetoencefalografia şi RMN. Cu aceste metode se pot urmări modificările fluxului sanguin şi ale metabolismului cerebral în formele de durere centrală, dar interpretarea lor lasă de dorit, mai ales datorită insuficientei cunoaşteri a proceselor biochimice şi fiziologice normale de la acest nivel (12).

Astfel, va fi de un real folos descifrarea rolului hipotalamusului şi intervenţia pe căile descendente adrenergice, serotoninergice şi enkefalinergice în modularea fenomenului algezic.

Se caută de asemenea o coroborare a datelor experimentale cu cele clinice, deoarece, deocamdată, există numeroase observaţii clinice care nu se pot explica în lumina datelor experimentale obţinute la animal (4, 6).

3.5.5. Neurochimia plasticităţii neuronale

Durerea neuropată consecutivă lezării unui nerv periferic se prelungeşte şi după cicatrizarea aparentă a leziunii, datorită unor modificări neurochimice. Există numeroase cercetări experimentale efectuate prin axotomia nervului sciatic şi urmărirea dinamicii mediatorilor, receptorilor şi a altor molecule conexe implicate în generarea şi transmiterea durerii, ulterior intervenţiei amintite. Aceste modificări se realizează atât în ganglionul rădăcinii dorsale, cât şi la nivelul cornului posterior medular.

Analiza datelor a permis constatarea că dinamica acestor molecule active este diferită în durerea de tip neuropat faţă de cea de tip inflamator, deşi, uneori, sunt implicate aceleaşi molecule, dar care pot acţiona pe receptori diferiţi. Astfel, Häkfelt *et al.* (3) emit ipoteza după care există două sisteme de apărare antialgezică situate diferit: cel contra durerii neuropate este la nivelul ganglionului rădăcinii dorsale, iar cel ce se opune durerii inflamatorii este situat la nivelul cornului posterior medular.

Scanned with OKEN Scanner

Modul în care moleculele active şi receptorii lor se comportă postlezional este prezentat în tabelul de mai jos, cu menţiunea că pentru unele substanţe datele sunt incomplete, iar pentru altele, diferă în funcţie de specie.

Suntem convinşi că cercetările efectuate în anii următori vor completa golurile existente şi vor îndrepta eventualele erori.

Dintre toate substanţele prezentate în tabel, aş sublinia rolul important al galaninei ca moleculă analgezică endogenă potenţială cu posibil rol benefic în tratamentul durerilor neuropate (CRPS II).

Un rol important revine de asemenea NGF-ului şi receptorilor săi în procesele de origine a neuroplasticităţii dezvoltate în cursul durerii cronice, mai ales la nivelul cornului posterior, dar cu rezonanţă pe fasciculele ascendente care conduc informaţia nociceptivă la nivel supraspinal. De aceea, obţinerea unor molecule active care să întrerupă această transmisie ar constitui un mijloc de analgezie în durerea cronică. Există în experiment o moleculă „himerică" ce cuplează receptorul TrkA cu o imunoglobulină (TrkA – IgG) care are capacitatea de a neutraliza NGF în periferie. Se aşteaptă realizarea unor molecule capabile să realizeze antagonizarea receptorului menţionat şi la nivel central (9, 10).

Substanţa	Prezentă în		Dinamica postaxotomie		Dinamica receptorilor specifici	Observaţii
	GRD	*CD*	*GRD*	*CD*		
Substanţa P	+	++	–	–		Prezentă în 20% din neuronii GRD
Somatostatina	+					
CGRP	++	++	–	–		Prezentă în 50% din neuronii GRD. Este şi inhibitor de endopeptidază
Neuropeptida Y	+		+		Scade receptorul Y_1 postlezional	Se consideră că ar avea efect de stimulare a creşterii neuronale
Neurotensina	+		–			
VIP			+			
Peptida activatoare de adenilciclaza din hipofiză (PACAP)			+			
Galanina	+		+/–		Rec. GAL_1 scade postlezional Rec. GAL_2 creşte în inflamaţie	Creşterea postlezională a galaninei se prelungeşte câteva luni (efect trofic?). Există variaţii de specie

Substanţa	Prezentă în		Dinamica postaxotomie		Dinamica receptorilor specifici	Observaţii
	GRD	*CD*	*GRD*	*CD*		
Colecisto-kinina	+		+		Rec. CCKB creşte postlezional	
NGF		+			Rec. TRKA are afinitate înaltă Rec. p75-NTR are afinitate joasă	Efect antagonizant al galaninei ? Creşte în durerea cronică
LIF (leukemia inhibitory factor)						Pare a fi un factor indispensabil pentru activarea galaninei
Glutamat	++				Rec. NMDA şi non-NMDA	Antagoniştii receptorilor – utili în durerea neuropată ?
ATP	+	++				Sunt prezente mai multe tipuri de receptori în neuronii primari
Enkefaline	+				Scade exprimarea postlezională a receptorilor δ şi κ. Inflamaţia determină o creştere a receptorilor μ.	

Bibliografie selectivă

1. Blumberg, H., Jonig, W. – „Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain", in P.D. Wall, R. Melzack (eds), ***Textbook of Pain***, Churchill Livingstone, New York, 1994, pp. 685-697.
2. Häkfelt, T. – „Neuropeptides in perspective : The last ten years", *Neuron*, 1991, 7, pp. 867-879.
3. Hökfelt *et al*. – „Néuroplastique dans l'expression des néuropeptides et douleur néuropathique", în volumul Congresului VIII – SOFRED, Éd. SOFRED, Paris, 1998, pp. 111-118.
4. Jönig, W., Koltzenburg, M. – „Plasticity of sympathetic reflex organization following nerve lesion in the adult cat", *J. Physiol.*, 1991c, 436, pp. 309-323.
5. Jönig, W., McLachlan, E.M. – „Pharmacological approaches to the treatment of pain : new concepts and critical issues", in H.L. Fields, J.C. Liebeskind (eds), *Progress in Pain Research and Management*, „The role of modifications in noradrenergic peripheral pathway after nerve lesions in the generation of pain", IASP Press, Seattle, 1994, vol. 1, pp. 101-128.
6. Jönig, W. – „Rôle du systeme nerveux sympathique dans la néuroplasticité mise en jeu dans les modeles de douleur chronique", 'n volumul Congresului VIII – SOFRED, Éd. SOFRED, Paris, 1998, pp. 101-129.

Scanned with OKEN Scanner

7. Khasar, S.G., Miao, F.J.P., Jönig, W., Levine, J.D. – „Modulation of bradykinin-induced mechanical hyperalgesia in the rat skin by activity in the abdominal vagal afferents", *Europ. J. Neurosci.*, 1998 a, 10, pp. 435-444.
8. Khasar, S.G., Miao, F.J.P., Jönig, W., Levine, J.D. – „Vagotomy-induced enhancement of mechanical hyperalgesia in the rat is sympathoadrenal-mediated", *J. Neurosci.*, 1998 b, 18, pp. 3043-3049.
9. Lewin, G.R., Mendell, L.M. – „Nerve growth factor and nociception", *TINS*, 1993, 16, pp. 353-359.
10. Pezet, S., Onteniente, B., Grannec, G., Calvino, B. – „Chronic pain is associated with increased TrkA-immunoreactivity in spinal sensory systems", 'n volumul Congresului VIII – SOFRED, Éd. SOFRED, Paris, 1998.
11. Sato, J., Perl, E.R. – „Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury", *Science*, 1991, 251, pp. 1608-1610.
12. Stamatoiu, I.C., Stamatoiu, R. – *Durerea*, Cerna, Bucuresti, 1997.

3.6. Durerea viscerală – elemente fundamentale

(în colaborare cu dr. Liliana Tarţău)

3.6.1. Introducere

Durerea viscerală este una dintre cele mai comune forme de durere şi totodată unul din cele mai frecvente motive pentru care pacientul solicită asistenţa medicală. Ea este constatată şi tratată de către diverşi specialişti, care însă frecvent prezintă abordări diferite în ceea ce priveşte managementul său. Acest fapt are ca rezultat un tratament nesatisfăcător al durerii viscerale. Studierea cât mai profundă şi explicarea mecanismelor de producere ale durerii viscerale reprezintă cerinţe ale medicinei moderne, fiind necesare pentru diagnosticarea şi tratamentul corect al acestui tip de durere.

Până în prezent, aproape tot ce se cunoaşte în legătură cu mecanismele de bază ale producerii durerii viscerale derivă din studiile experimentale ale nocicepţiei somatice. Elucidarea treptată a fiziologiei şi fiziopatologiei durerii somatice şi a celei viscerale pune în evidenţă faptul că, deşi există numeroase interferenţe şi verigi comune, totuşi se constată că între aceste tipuri de durere există diferenţe importante.

3.6.2. Caracteristicile durerii viscerale

Se disting 5 *caracteristici* principale, care particularizează durerea viscerală:

1. nu se manifestă la toate viscerele
2. nu este legată de leziunea viscerală
3. are caracter referit (este proiectată în alte zone ale corpului)
4. este localizată vag şi iradiază
5. este însoţită de reflexe motorii şi vegetative intense (Cervero *et al.*, 1986).

Primele 2 caracteristici sugerează ideea că o serie de viscere sunt lipsite de o inervaţie aferentă. Totodată, multe viscere prezintă receptori a căror activare nu evocă percepţia

conştientă şi care nu sunt receptori „senzoriali" în sensul strict. Ultimele trei proprietăţi sunt legate de organizarea centrală a mecanismelor nociceptive viscerale, iar în particular, de lipsa unei căi patogenice viscerale separate şi de proporţia scăzută de fibre aferente viscerale, comparativ cu cele de origine somatică (Cervero, 1988).

Inervaţia aferentă a viscerelor mediază controlul reflex al organelor interne şi reprezintă terminarea periferică a legăturii senzoriale între viscere şi creier. SNC realizează modularea semnalelor generate la nivelul receptorilor, însă percepţia finală a durerii dar şi a altor senzaţii depinde de procesarea centrală a activităţii periferice.

Stimulii algogeni viscerali sunt reprezentaţi de (Stamatoiu, 1997):

- distensia şi contracţiile rapide şi intense ale organelor cavitare (tract digestiv, vezicula biliară, vezica urinară, uretere).
  Ex: la pacienţii cu sindrom al colonului iritabil (IBS), pragul de percepţie şi pragul dureros sunt mult mai coborâte, cu cât rata de distensie, lungimea de distensie sunt mai mari. Din punct de vedere fiziopatologic, se discută activarea unor receptori senzoriali polimodali, în condiţiile distensiei prin coborârea pragului de percepţie şi a celui dureros şi/sau activarea specifică, în acelaşi mod, a unor „receptori silenţioşi" nociceptivi;
- distensia capsulelor organelor parenchimatoase (ficat, splină) sau a fasciilor lor de acoperire (rinichi);
- tracţiunea mecanică a mijloacelor de fixare ale organelor viscerale: mezenter (pentru intestin), ligamente (pentru uter);
- inflamaţiile seroaselor (pleură, pericard, peritoneu), acestea având o dublă inervaţie (foiţa viscerală, cu inervaţie simpatică şi foiţa parietală, cu inervaţie somatică);
- ischemia (în special pentru miocard şi musculatura netedă a organelor cavitare).

În afară de durerea localizată strict la nivel visceral, pot exista:

- durere *parietală*, provenită prin stimularea de obicei inflamatorie a foiţei parietale a seroaselor adiacente viscerelor (cu inervaţie somatică) şi având caracteristicile durerii proiectate;
- dureri *pseudoviscerale*, determinate de procese neoplazice viscerale, proliferative, cu invazia plexurilor sau a nervilor somatici şi care favorizează apariţia de dureri cu caracter somatic, în teritoriul de distribuţie a acestei inervaţii (Neamţu *et al.*, 2001b).

3.6.3. Repere anatomofuncţionale

O problemă interesantă, valabilă în prezent, este reprezentată de disocierea tipurilor de durere viscerală, în funcţie de segmentarea anatomică simpatico-parasimpatică a nevraxului (parasimpaticul craniosacrat şi simpaticul toracolombar). Durerea cronică are o puternică amprentă clinică şi morfoneurochimică simpatică, cu frecvente elemente de distrofie reflexă, în timp ce componenta parasimpatică este slab reprezentată în patologie. Pe de altă parte, este dificil de explicat de ce există această separare, ştiindu-se că la periferie elementele nervoase vegetative se interpătrund şi sunt aproape imposibil de separat (Neamţu *et al.*, 2001b).

Funcţionarea nervilor aferenţi spinali viscerali şi somatici, precum şi modularea nocicepţiei la nivelul acestora pare să fie similară (Gebhart şi Ness, 1991).

S-a considerat incorect, în anii trecuţi, faptul că durerea cu origine la nivelul tractului gastrointestinal este mediată doar prin fibrele aferente spinale, conduse prin nervii simpatici. Recent, prin studii experimentale s-a constatat că fibrele aferente vagale au un rol important

Scanned with OKEN Scanner

în modularea nocicepţiei (Gebhart şi Randich, 1992). În afecţiunile neinflamatorii ale colonului şi porţiunii superioare a intestinului subţire, câmpurile receptoare ale fibrelor aferente spinale C au fost localizate predominant în fibrele musculare, în seroasă şi în mezenter. În cursul inflamaţiei, câmpurile receptoare cresc în mărime şi sunt de asemenea detectate la nivelul mucoasei (Ness şi Gebhart, 1990). În opoziţie, la nivelul rectului, în condiţii normale, fibrele Aδ sacrale au câmpurile receptoare situate doar la nivelul mucoasei (Sengupta şi Gebhart, 1994). Deoarece multe aferenţe mecanosenzitive răspund atât la distensia, cât şi la contracţia intestinului, s-a considerat că ele funcţionează ca receptori tensionali „în serie” (Grundy şi Scratcherd, 1989).

Unele viscere, precum ficatul şi rinichii, sunt insensibile la toate formele de stimulare, astfel încât nici o senzaţie nu poate fi evocată chiar şi de cei mai puternici stimuli algogeni. Alte organe precum vezica urinară, ureterul, colonul sunt foarte sensibile la distensia lumenului sau la inflamaţia mucoasei, dar sunt complet insensibile la stimuli sub formă de tăietură sau arsură. Tăierea peretelui intestinului subţire este un stimul nociv, dar nu şi nociceptiv, în timp ce supradistensia vezicii urinare este atât nocivă, cât şi nociceptivă (Mungiu, 1999) (Yänig *et al.*, 1992).

3.6.4. Receptorii durerii viscerale

Receptorii pentru durere sunt încadraţi în două grupe :

- algoreceptori mecanici (nociceptori) ;
- algoreceptori polimodali (Kumazawa *et al.*, 1984).

Algoreceptori mecanici : sunt reprezentaţi de terminaţiile nervoase amielinice din imediata apropiere a membranei bazale şi sunt excitaţi de către stimuli de presiune mare.

Algoreceptorii polimodali : sunt reprezentaţi tot de terminaţiile nervoase amielinice şi sunt stimulaţi de presiune puternică, temperatură foarte ridicată şi agenţi chimici. Aceşti receptori polimodali au câmpul receptor mai mic decât al celor mecanici.

Recent a fost publicat un bilanţ detaliat al inervaţiei senzoriale a viscerelor şi al domeniilor şi tipurilor de senzaţii care pot fi exprimate de către organele interne (Cervero, 1996).

Din aceste studii reiese clar că *2 clase* distincte de *receptori senzoriali nociceptivi* inervează organele interne :

- ***receptorii senzoriali cu prag înalt de răspuns*** – domeniu ce conţine grupuri de receptori senzoriali cu prag înalt de răspuns la stimuli naturali (în special mecanici) şi cu funcţie de decodificare a informaţiei.

  În particular, aceşti receptori au fost identificaţi în: cord, vene, plămâni şi în căile aeriene, esofag, sistemul biliar, intestinul subţire, colon, uter, vezica urinară, uretere.

- ***receptori care decodifică intensitatea*** – domeniu ce cuprinde receptori senzoriali cu prag scăzut de răspuns la stimuli naturali (în special mecanici) şi cu funcţie de decodificare a informaţiilor cuprinse în intervalul dintre intensitatea inofensivă şi cea nocivă.

  Se consideră că aceşti stimuli constituie o categorie unică şi omogenă de receptori senzoriali care decodifică intensitatea stimulilor sub formă de amplitudine a descărcărilor lor (decodificarea intensităţii).

  Aceşti receptori au fost descrişi la nivelul cordului, esofagului, colonului, vezicii urinare şi testiculelor.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, se consideră că există o componentă vastă a inervației aferente a organelor interne, neidentificată anterior, constituită din fibre aferente indiferente (areactive), fibre care devin active după inflamația organelor periferice. Acești nociceptori au fost numiți ***„silențioși"*** (Yänig *et al.*, 1992). Ei sunt neuroni primari aferenți amielinici, care în mod normal nu răspund la stimulare mecanică sau termică intensă, însă devin activi în prezența inflamației sau a unor factori chimici. În aceste situații, ei devin sensibili și produc descărcări dureroase violente, chiar în timpul unei activități normale. Se sugerează că aceste aferențe sunt diferite din punct de vedere funcțional de restul fibrelor aferente viscerale și se află în legătură în special cu stimuli precum leziunea tisulară și inflamația. Acest tip nou de receptor senzorial contribuie se pare la semnalizarea durerii viscerale *cronice*, la alterarea pe termen lung a reflexelor spinale și la reglarea vegetativă anormală a organelor interne. Numărul nociceptorilor silențioși a fost însă supraestimat. Aferențele viscerale senzoriale de la nivelul colonului și vezicii urinare nu sunt mai mari de 40-50% din totalul inervației aferente, deși anterior, unii autori au estimat că acest număr ar ajunge la 80-85% (Yänig *et al.*, 1992).

Tot mai mulți cercetători pun în discuție contribuția populațiilor diferite de aferențe senzoriale viscerale, la evocarea durerii viscerale. Punctul de plecare al acestei concepții îl constituie acceptarea faptului că atât receptorii cu prag înalt de răspuns, cât și cei care decodifică intensitatea contribuie la perceperea și prelucrarea periferică a stimulilor nocivi de la nivelul viscerelor.

SNC primește un volum crescut de aferențe de la nociceptorii periferici, inițial în legătură cu leziunea acută. Pe durata desfășurării procesului inflamator însă, intervine și activitatea fiziologică a organului intern, până în momentul în care procesul sensibilizării periferice este complet terminat. Mai mult chiar, leziunea sau inflamația viscerului afectează de asemenea motilitatea și secreția sa normală, ceea ce induce modificări dramatice în mediul înconjurător terminațiilor nociceptoare. Alterarea activității viscerului va determina ulterior creșterea excitării nociceptorilor sensibilizați, care poate fi chiar suficientă pentru excitarea nociceptorilor mai îndepărtați, neafectați de stimulul inițial (Bueno *et al.*, 1997). Datorită lipsei relative a excitabilității nociceptorilor viscerali normali sau „silențioși" în condiții obișnuite, se acceptă faptul că descărcările apărute ca răspuns la leziune sau inflamație au o amplitudine și o durată mai mare decât cele produse de leziunea acută și, în consecință, efectele centrale ale descărcărilor postlezionale sunt chiar mai mari decât cele ale afectării inițiale. Majoritatea autorilor consideră că terminațiile nervoase libere difuze reprezintă componentele receptoare sensibile la durere. Ele sunt terminații nervoase amielinice, localizate în straturile musculaturii netede ale organelor cavitare, în capsulele viscerale, în peritoneu, în pereții vaselor sanguine intraabdominale. Aceste terminații formează plexuri numeroase, care sunt sensibile la mai multe tipuri de stimulare și care transmit impulsuri nociceptive pe căile de conducere către SNC.

Prin studii experimentale s-a demonstrat că domeniul larg al intensității stimulilor ce produc distensie (în ceea ce privește colonul și alte viscere neintestinale) poate fi decodificat atât de către fibrele aferente Aδ, cât și de către fibrele C. Deoarece aceste fibre aferente răspund atât la intensități nocive, cât și inofensive de distensie mecanică, ele au fost considerate a fi o clasă omogenă de fibre senzoriale nespecifice, de la nivelul viscerelor (Mungiu, 1999).

Multe studii efectuate în ultimul deceniu au evidențiat rolul important al subnucleului bulbar în prelucrarea impulsurilor nociceptive atât de la nivel cutanat, cât și de la nivelul viscerelor (Silverman *et al.*, 1997). Punctul de vedere tradițional asupra căilor de transmitere

Scanned with OKEN Scanner

a durerii viscerale este acela că semnalele dureroase sunt transmise de-a lungul căilor patogenice anterolaterale, în principal prin tracturile spinotalamic şi spinoreticulat.

Recent, această concepţie a fost modificată ca urmare a identificării a *3 căi patogenice alternative* ce transportă informaţiile viscerale nociceptive (Al-Chaer *et al.*, 1996, 1998):

- **Calea fasciculului dorsal al măduvei**
- **Calea spino (trigemino) – parabrahioamigdaloidă**
- **Calea spinohipotalamică.**

În prezent se acceptă faptul că informaţia viscerală nociceptivă se transmite prin nucleul parabrahial şi amigdală şi în mod direct prin măduva spinală în câţiva nuclei hipotalamici.

Aceste noi descoperiri sunt aplicate în practica clinică şi, în timp, se va stabili contribuţia fiecăreia dintre aceste noi căi patogenice în percepţia durerii viscerale. Senzaţia dureroasă este o experienţă complexă cu aspecte multiple, în care multe arii din SNC realizează procesarea sa. Neuronii nociceptivi viscerali, care sunt capabili în mod rapid de o excitabilitate crescută manifestă, la stimularea nocivă prelungită nu produc fenomenul de „wind up" la fel ca neuronii somatici. Acest fapt demonstrează încă o dată diferenţele dintre sistemele nociceptive viscerale şi somatice (Beal, 1985).

În durerea viscerală sunt implicate numeroase formaţiuni supraspinale, acestea fiind situate în trunchiul cerebral, talamus, hipotalamus, nucleii subcorticali şi la nivelul cortexului.

3.6.5. Proiecţia durerii viscerale

Fibrele aferente viscerale inervează o arie viscerală foarte mare, existând o mare suprapunere între câmpurile rădăcinilor posterioare adiacente pe unul şi acelaşi punct, fapt care explică de ce durerea viscerală este mai puţin precisă. Durerea este vagă şi difuză, cu tendinţă de iradiere şi proiecţie cutanată în aria inervată de aceleaşi segmente medulare ca şi organul intern afectat. Acest fapt este explicat prin aceea că fibrele aferente senzitive sunt în număr redus, aferenţele viscerale cu diverse localizări abdominale converg spre aceleaşi rădăcini nervoase dorsale, care se pare că se suprapun cu căile patogenice senzoriale somatice, mult mai dezvoltate.

Aceste caracteristici au contribuit la definirea durerii viscerale ca *„durere referită"*. În cazul viscerelor abdominale, aria de sensibilitate a peretelui abdominal rămâne fixă, chiar dacă poziţia organului se schimbă, indicând în acest fel caracterul referit al durerii (astfel se explică contractura musculară care apare deasupra organului afectat). Impulsurile aferente de intensitate normală ajung la proprioceptorii musculari, după sosirea lor în centrul spinal devenit hiperexcitabil prin impulsurile viscerale anormale, din care rezultă în mod reflex o creştere a tonusului musculaturii corespunzătoare. La nivel medular ajung şi influxuri viscerale de la nivelul stimulilor cutanaţi. De aici interferenţa şi concepţia că neuronii medulari pot fi suportul inhibiţiei segmentare, concepţie postulată de Melzak şi Wall în teoria „pasajului spinal controlat" (*gate control*). Obişnuit, durerea viscerală este raportată unui teritoriu cutanat inervat de acelaşi metamer (Wesselman *et al.*, 1999).

Durerea viscerală este însoţită de asemenea de o activitate vegetativă intensă, manifestată prin tulburări cardiovasculare, digestive, hemodinamice, sudorale etc. (Randich, 1992) (Wesselman *et al.*, 1995).

Talamusul este cel mai important centru de integrare a durerii, unde percepţia dureroasă se transformă în senzaţie primară. Impulsurile aferente ale senzaţiei primare mediate de

nucleii din talamus se proiectează în cortex, în zona prefrontală, care integrează toate componentele, ce transformă senzaţia în fenomen dureros conştient şi cu individualitate de manifestare. Conexiunile majore ale ariilor corticale cu sistemul nervos vegetativ explică reacţiile vegetative care însoţesc durerea.

Participarea diferitelor structuri la mecanismele de producere, transmitere şi evocare ale durerii viscerale este complexă, fiecare structură asigurând un alt aspect al durerii, în acest sens diferenţiindu-se:

- senzaţia de durere şi percepţia acesteia;
- răspunsurile vegetative, endocrine, respiratorii şi imune din partea organismului;
- răspunsurile afective de suferinţă şi nefericire;
- referitor la senzaţia dureroasă, existenţa unui anumit comportament particular, al învăţării şi memorizării (Bueno *et al.*, 1997).

Aceste aspecte prezintă mecanisme diferite şi separate de producere, dar care sunt integrate la nivelul creierului în cadrul unui proces unitar. Căile descendente cu origine în cortex sau în centrii subcorticali exercită un control asupra aferenţei, care poate fi modificată la fiecare nivel sinaptic, efectul final fiind fie facilitarea, fie inhibarea durerii. Originea căilor descendente inhibitorii se găseşte în nucleii marelui rafeu şi în locus ceruleus, care găzduiesc corpurile celulare serotoninergice şi noradrenergice. Stimularea lor antrenează efecte analgezice.

În cadrul mecanismelor de reglare a tractului gastrointestinal şi ale viscerelor pelvine, exercitat de către SNC, un rol important în procesul integrativ îi revine *centrului pontin Barrington*, care realizează conexiuni între neuronii preganglionari parasimpatici şi nucleii din punte. Existenţa acestor conexiuni la nivelul centrului pontin demonstrează participarea unui substrat anatomic la reglarea funcţiilor organelor pelvine şi ale tractului gastrointestinal.

Procesarea informaţiilor dureroase se realizează la nivel cortical, atât în ceea ce priveşte componenta senzitivo-senzorială, discriminativă, cât şi componenta afectiv-emoţională. În strânsă conexiune cu acestea, tot la nivel cerebral se procesează şi fenomenele de comportament faţă de durere, de vigilenţă şi atenţie ale individului în legătură cu aceasta. Zonele implicate cu precădere în aceste fenomene sunt: cortexul parietal posterior, cortexul prefrontal şi cortexul cingulat anterior. Studiile efectuate prin PET (tomografie cu emisie de pozitroni) şi prin măsurarea debitelor cerebrale regionale au realizat o adevărată cartografiere a creierului, permiţând identificarea ariilor ce participă la integrarea informaţiei nociceptive. Dintre acestea, cele mai importante par a fi: nucleii talamici şi hipotalamici, ariile subcorticale (nucleul putamen şi cerebelul), cortexul cingulat anterior, cortexul prefrontal, cortexul motor şi cortexul insular. O participare deosebită la procesarea durerii viscerale o are sistemul limbic, care conferă durerii caracterul emoţional, fiind totodată răspunzător de memorizarea experienţei dureroase (Neamţu *et al.*, 2001a).

Aceaste observaţii stârnesc întrebarea legată de posibilitatea existenţei unei memorii a durerii şi demonstrează existenţa unor mecanisme neurale pe termen lung capabile de stocarea rezultatelor unei experienţe de durere anterioară. În mod interesant, experienţele de durere evidenţiate în aceste studii sunt experienţe de durere viscerală, ele fiind relativ intense şi frecvente în populaţia generală.

Cu toate cercetările efectuate până în prezent, nu s-a putut stabili cu certitudine existenţa unor căi particulare de transmitere a durerii şi nici un centru specific pentru durere.

3.6.6. Repere fiziopatologice în durerea viscerală

Atunci când stimulii dureroşi viscerali sunt suficient de intenşi, descărcările la nivelul sinapselor din interiorul măduvei spinării, produc fenomene reflexe, frecvent transmise prin nervii periferici ai aceloraşi segmente spinale. Aceste fenomene includ:

1. reflexe vegetative, care determină modificări circulatorii cutanate;
2. contracţia reflexă a musculaturii scheletice inervate de aceleaşi segmente neurale sau de segmente adiacente;
3. creşterea sensibilităţii percepţiei dureroase în cursul stimulării nervoase cutanate (hiperalgezie).

Nervii somatici transmit informaţia nociceptivă provenită de la nivelul peritoneului, diafragmului, ligamentelor superioare ale ficatului şi rădăcinilor mezenterului. Pleura parietală, peritoneul şi porţiunea periferică a diafragmului sunt deservite de ramuri ale nervilor intercostali. Durerea de la nivelul porţiunii centrale a diafragmului, ligamentelor superioare ale ficatului şi porţiunii superioare a capsulei sale e transmisă prin nervii frenici. Durerea de la nivelul peritoneului parietal (în cazul inflamaţiei organelor abdominale, perforaţiei) e transmisă prin nervii intercostali. Sursa acestei dureri este precis localizată, iar ea are caracteristică somatică. Din păcate însă, de multe ori este foarte dificilă diferenţierea clinică între durerea viscerală şi cea somatică, în condiţiile unor afecţiuni ale viscerelor.

3.6.7. Rolul purinelor în medierea durerii viscerale

În diferite ţesuturi au fost identificate variate subtipuri de receptori pentru purine, ceea ce a avut ca rezultat creşterea interesului pentru stabilirea rolului jucat de purine în procesele fiziopatologice dureroase. Cercetările efectuate au dus la constatarea că, în nocicepţie, este implicat cu certitudine unul dintre subtipurile de receptori purinergici şi anume subtipul P_2X_3.

O serie de studii experimentale pun în discuţie relaţia între nocicepţia mediată prin purine şi durerea viscerală. Mai mult, se emite ipoteza legată de traducerea mecanosenzorială a stimulilor, mediată prin purine.

Prima demonstrare a rolului extracelular al purinelor s-a realizat în 1929, când s-a stabilit acţiunea potenţială a ATP şi a adenozinei în sistemul cardiovascular. În 1970, s-a stabilit că ATP este un neurotransmiţător non-adrenergic, non-colinergic la nivelul intestinului, mai târziu acest concept fiind extins şi la nervii non-adrenergici, non-colinergici de la nivelul vezicii urinare şi sistemului vascular (Burnstock, 1972).

În 1976, s-a stabilit că ATP ar fi un cotransmiţător alături de transmiţători neuropeptidici şi de oxidul nitric, atât în periferie, cât şi la nivel central (Burnstock, 1999a).

Receptorii purinergici au fost identificaţi, de asemenea, în mai multe tipuri de celule non-neuronale precum: celulele endoteliale, epiteliale, în os, în celulele sistemului imun, celulele pancreatice şi hepatice (Abbracchio *et al.*, 1998).

La începutul anilor '90, s-a propus o nouă clasificare a receptorilor purinergici, larg acceptată şi în prezent, şi anume existenţa a *2 familii de receptori purinergici* P_2:

1. P_2X – receptori ionotropi – în legătură cu canalele ionice;
2. P_2Y – receptori metabotropi – cuplaţi cu proteină G (Burnstock, 2001).

Receptorul P_2X_3 a fost clonat în 1995 (Lewis *et al.*, 1995) şi s-a demonstrat că este prezent în neuronii senzoriali ai ganglionului rădăcinii dorsale, care exprimă *periferina*, o proteină citoscheletată asociată neuronilor senzoriali cu diametru mic (Chen *et al.*, 1995). Aceste constatări, la care se adaugă faptul că o mare proporţie din aceşti neuroni cu diametru mic prezintă proprietăţi nociceptive, au dus la concluzia că ATP-ul poate avea un rol important în activarea nociceptorilor (Burnstock, 2001).

Dintre receptorii purinergici, doar subtipul P_2X_3 este exprimat selectiv în populaţiile celulare bogate în nociceptori (evidenţiate prin studii de hibridizare *in situ* a neuronilor cu diametru mic), celelalte tipuri de receptori purinergici participând la acţiunile depolarizatoare ale ATP în neuronii cu diametru mare (Brandbury *et al.*, 1998).

Studiile imunohistochimice demonstrează că receptorii P_2X_3 sunt localizaţi predominant în subpopulaţiile non-peptidergice ale neuronilor nociceptivi mici. Aceşti receptori sunt exprimaţi aproximativ în număr egal în neuronii senzoriali de la nivelul pielii şi viscerelor şi doar în număr infim în neuronii din musculatura scheletică (Brandbury *et al.*, 1998).

Receptorii P_2X_3 intervin şi în alte tipuri de durere decât cea viscerală, ATP-ul fiind de eliberat ca un cotransmiţător din:

- nervii simpatici (în distrofia simpatică reflexă);
- celulele endoteliale din microcirculaţie, în durerea vasculară (care include migrena şi angina);
- celulele tumorale în cancer (Burnstock, 1999b).

Foarte recent (Burnstock, 1999a), s-a arătat că în *organele tubulare* (uter, canalul salivar, calea biliară, vagin, intestin) şi cele *cavitare* (vezica urinară, vezicula biliară, plămânii), traducerea mecanosenzorială nociceptivă apare atunci când, în urma distensiei, se eliberează ATP din celulele epiteliale care căptuşesc aceste organe. Ulterior, se activează receptorii P_2X_3 şi/sau $P_2X_{2/3}$ de la nivelul plexurilor nervoase senzoriale, subepiteliale şi se transmit mesaje spre SNC. În sprijinul acestui concept sunt rezultatele obţinute în studii pe vezică urinară de iepure, în care s-a arătat că ATP-ul este eliberat din celulele uroteliale datorită modificărilor de presiune hidrostatică (Ferguson *et al.*, 1997). În alte studii efectuate pe şobolan s-a demonstrat că descărcările nervoase au fost produse în nervii pelvini aferenţi, în cursul distensiei progresive a vezicii urinare (Namasivayam *et al.*, 1999).

Un studiu recent, efectuat pe şoareci knockout, arată că lipsa receptorului P_2X_3 determină o diminuare a comportamentului legat de durere, ca răspuns la injectarea intraplantară de ATP sau de formalină (Cockayne *et al.*, 2000). În schimb însă, răspunsurile comportamentale la stimuli mecanici sau termici nocivi par a fi normale.

Lipsa receptorului P_2X_3 determină, de asemenea, o hiporeflexie marcată a vezicii urinare la evaluarea cistometrică. Aceasta se manifestă prin scăderea frecvenţei golirilor vezicii urinare, creşterea capacităţii vezicii şi a volumului de golire, dar în condiţiile unei presiuni vezicale normale. Studiile imunohistochimice localizează receptorii P_2X_3 în fibrele nervoase care inervează vezica urinară (la şoarece) şi demonstrează faptul că absenţa receptorilor P_2X_3 nu alterează densitatea inervaţiei neuronale senzoriale (Souslova *et al.*, 2000).

Receptorul P_2X_3 este esenţial nu doar pentru funcţiile senzoriale periferice, precum nocicepţia, ci şi în reglarea fiziologică normală a căilor patogenice aferente, care controlează reflexele vezicii urinare (Burnstock, 2001).

Receptorul P_2X a fost de asemenea identificat în terminaţiile nervoase aferente intestinale (Kirkup *et al.*, 1999), constatându-se prezenţa receptorilor P_2X_3 atât în fibrele nervoase senzoriale intrinseci, cât şi în cele extrinseci de la nivelul intestinului. Pornind de la această constatare, s-a emis o nouă ipoteză, legată de traducerea mecanosenzorială diferenţiată a

stimulilor nociceptivi, mediată prin purine, la nivelul intestinului (Burnstock, 2001). Conform acestei ipoteze:

- ATP-ul eliberat din celulele epiteliale mucoase în cursul distensiei moderate acţionează preferenţial asupra receptorilor P_2X_3 şi/sau $P_2X_{2/3}$ din fibrele nervoase senzoriale intrinseci cu prag scăzut (de la nivel subepitelial), intervenind în reflexele peristaltice;
- pe de altă parte, ATP-ul eliberat din celulele epiteliale mucoase, în cursul distensiei moderate, acţionează şi asupra receptorilor P_2X_3 şi/sau $P_2X_{2/3}$ din fibrele nervoase senzoriale extrinseci cu prag înalt, care trimit mesaje la nivelul ganglionului rădăcinii dorsale şi spre SNC.

Toate aceste constatări vin în sprijinul ideii de existenţă a unei conexiuni între semnalizarea mediată prin purine şi durerea viscerală, în particular la nivelul uterului, vezicii urinare şi intestinului (Burnstock, 2001).

3.6.8. Particularităţi ale unor tipuri de durere viscerală

3.6.8.1. Durerea digestivă

3.6.8.1.1. Generare, transmitere, integrare

Durerea de origine digestivă are anumite caracteristici şi anume: este profundă, surdă, rău localizată şi cu tendinţă la iradiere. Specific, ea se însoţeşte de o componentă psihică, aură, angoasă, precum şi de reflexe vegetative: transpiraţie abundentă, tahicardie, manifestări vasomotorii. Pragul de sensibilitate dureroasă este diferit, seroasa parietală având pragul cel mai coborât, este cea mai sensibilă. În ordinea sensibilităţii urmează peretele visceral, iar cea mai puţin sensibilă este mucoasa. Mucoasa gastrică normală este total insensibilă la secţionări sau arsuri, dar extrem de sensibilă la distensii (prin umplere sau întindere). Dacă mucoasa este inflamată, congestivă sau cu edem, stimuli, chiar şi de mică intensitate provoacă dureri intense.

În pereţii viscerelor abdominale există: mecano-, chemo- şi termoreceptori (Grundy, 1993). Peretele tractului digestiv are 2 tipuri de mecanoreceptori:

- cu adaptare lentă, sensibili la distensie, la contracţiile tonice care ţin de funcţionalitatea normală a tubului digestiv;
- receptori cu adaptare rapidă, care sunt în legătură cu contracţiile fazice ale muşchiului digestiv.

Aceşti receptori cu adaptare rapidă sunt la originea durerilor provocate prin contracţiile puternice ale muscularei colonului, în condiţiile unor variate tipuri de colopatii, de diferite etiologii. În schimb, receptorii cu adaptare lentă sunt la originea durerilor produse ca urmare a distensiei (exemplu: distensia determinată de umplerea gastrică, rectală sau chiar vezicală). Chemoreceptorii sunt receptori sensibili la pH, glucoză sau diferiţi aminoacizi.

Se pare că există şi osmoreceptori la nivelul tractului digestiv. În cadrul acestei categorii de receptori există două tipuri, alcalinoreceptorii şi acidoreceptorii, cea de-a doua categorie fiind receptori susceptibili de a interveni în fenomenele dureroase (Furness *et al.*, 1998).

În afară de receptorii localizaţi la nivelul viscerelor s-au evidenţiat şi receptori mezenterici şi peritoneali, precum şi receptori liberi, care pot fi încadraţi în categoria receptorilor cu adaptare rapidă (cu răspuns „on-off").

La nivelul plexurilor intramurale cunoscute se intercalează o reţea nervoasă densă, între receptori şi fibrele aferente extrinseci. Aceste fibre aferente extrinseci pot activa celulele

Scanned with OKEN Scanner

efectoare (celulele musculare lezate, celulele glandulare), prin intermediul reţelei nervoase intrinseci. Studii efectuate demonstrează că numărul neuronilor existenţi la nivelul plexurilor viscerale îl depăşeşte pe cel prezent la nivelul măduvei spinării. Activitatea receptorilor viscerali este supusă unei modulări locale importante (Furness *et al.*, 1998).

Există 3 tipuri de senzaţii care produc durerea intestinală:

a) întinderea peretelui unui organ cavitar sau a capsulei unui organ solid poate produce durere abdominală (apare datorită unei contracţii violente, a spasmelor musculare, distensiei sau tracţiunii);
b) răspunsurile inflamatorii asociate cu eliberarea de mediatori cum ar fi: prostaglandinele, histamina, serotonina, bradikinina pot stimula terminaţiile nervoase senzitive;
c) ischemia poate produce durere datorită eliberării de metaboliţi tisulari care acţionează ca stimuli nociceptivi, excitând terminaţiile nervoase aferente de la nivelul tractului digestiv.

Durerea abdominală prezintă 3 aspecte clinice caracteristice:

- durerea viscerală este de obicei estompată şi dificil de localizat (poate fi descrisă şi având caracter de crampă sau sub formă de roadere);
- durerea parietală este de obicei severă şi uşor de localizat;
- durerea iradiată reprezintă oricare durere indepărtată de organul visceral afectat.

Controlul neural al tractului digestiv este ierarhizat, descriindu-se ***5 niveluri*** de bază ale organizării:

Nivelul I: – la nivelul sistemului nervos enteric.

Nivelul II: – în ganglionul simpatic.

Nivelurile III şi IV: – în centrii simpatici şi parasimpatici din bulb, reprezentând zone importante ale căilor patogenice, ce realizează transferul informaţiei de la sistemul nervos central spre intestin.

Nivelul V: – include centrii superiori din creier, care transmit informaţiile descedente la nivelul tractului gastrointestinal (Cervero, 1988).

Tractul gastrointestinal este un organ cu un sistem nervos intrinsec, constituit din peste 100 de milioane de neuroni. Din punct de vedere structural şi neurochimic, sistemul nervos enteric este un creier în adevăratul sens al cuvântului, având o reţea neuronală ce conţine o multitudine de neurotransmiţători, neuromodulatori. Aceştia se regăsesc de asemenea oriunde în altă parte a sistemului nervos central (Goyal *et al.*, 1996).

Intestinul, prin intermediul sistemului nervos enteric, se află într-o strânsă conexiune cu sistemul nervos central, între acestea existând interrelaţii multiple în ambele sensuri. Existenţa acestei conexiuni este argumentată de originea embriologică comună, de relaţiile fiziologice existente între acestea, de prezenţa la ambele niveluri a aceloraşi substanţe biologic active. Cu toate acestea, sistemul nervos enteric este considerat „al doilea creier", el putându-şi desfăşura activitatea chiar şi în absenţa controlului exercitat de către creier (Aziz *et al.*, 1998) (Cervero, 1988, 1991).

3.6.8.1.2. Mecanismele fiziopatologice ale durerii viscerale

Mecanisme fiziopatologice care intervin în tulburările funcţionale gastrointestinale:

- ***reflexe gastrointestinale alterate***
- ***hipersensibilitate viscerală şi hiperalgezie***

- *disfuncție creier-intestin mediată imun*
- *modulare centrală anormală.*

3.6.8.1.3. Reflexe gastrointestinale alterate

- ***Reflexul gastroesofagian*** inițiat de distensia gastrică, mediat pe căi patogenice vagovagale și care conduce la relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior este considerat un reflex fiziologic central. Oxidul nitric (NO), colecistokinina A (CCK_A) și receptorii pentru serotonină $5HT_3$ sunt implicați fie în căile aferente, fie în cele eferente ale acestui reflex. Un argument în acest sens este faptul că antagonistul pentru CCA_A, DEVAZEPIDE, inhibă relaxarea sfincterului esofagian inferior (Bueno, 1999).
- Golirea gastrică, tonusul și motilitatea sunt influențate de ***reflexele intestino- sau duodenogastrice***, a căror disfuncție joacă rol în patogenia dispepsiei funcționale sau a celei neulceroase. Receptorii implicați în acest reflex sunt: cei pentru CCK_A, receptorii pentru dopamină-D_2, pentru serotonină-5 HT_{1A} și pentru peptida eliberatoare de gastrină. Reflexul cologastric poate modula de asemenea funcția motorie gastrică și joacă rol atât în dispepsia funcțională, cât și în IBS. Receptorii pentru opioizi, substanța P, neurokinina NK_1 și peptida Y sunt implicați în acest reflex (exemplu: agonistul receptorului opioid K și anume FEDOTOZINA, inhibând reflexul cologastric) (Junien *et al.*, 1995).
- ***Reflexul rectocolic*** (implicat mai ales în fiziopatologia IBS), în care intervin: receptorii pentru VIP (peptidul vasoactiv intestinal), pentru substanța P_1, NK_1, NK_3 și bradikinina BK_2. Legat de aceasta, antagoniștii NK_1, NK_3, CCK_A, BK_2, blocanții canalelor de calciu inhibă reflexul rectocolonic (Bueno, 1999).
- Un alt reflex, despre care nu se cunosc încă multe lucruri, este ***reflexul peritoneo-gastro-intestinal***, cu rol important în diverse afecțiuni funcționale. Studiile experimentale pe animale arată că acest reflex determină inhibiție motorie, ceea ce dovedește participarea sa la fiziopatologia ileusului colonic și a activității reflexe a tractului gastrointestinal. În acest reflex sunt implicate următoarele tipuri de receptori: NK_1, BK_2, pentru peptida înrudită genei pentru calcitonină (CGRP) și factorul eliberator de corticotropină (CRF-R_1). Experimental, acest reflex poate fi inhibat de către antagoniștii CRF–R_1, antagoniștii receptorului opioid K, inhibitorii de ciclooxigenază 2 (COX-2), anticorpii pentru moleculele de adeziune intracelulară, stabilizatorii mastocitelor (Quigley, 1999).

3.6.8.1.4. Hipersensibilitatea viscerală și hiperalgezia

Diverse studii au demonstrat existența hipersensibilității viscerale și a hiperalgeziei în multiple afecțiuni funcționale gastrointestinale, care conduc la perturbarea activității în ariile de percepție și de senzație ale tractului gastrointestinal:

- durerea precordială non-cardiacă,
- dispepsia funcțională,
- IBS (sindromul colonului iritabil).

Pentru multe din senzațiile viscerale, primul neuron (aferența senzorială primară) face sinapsă cu al II-lea neuron în cornul dorsal al măduvei și apoi se proiectează în diferiți centri de la nivelul creierului.

Serotonina se pare că joacă un rol-cheie, tipurile de receptori $5HT_3$ și $5HT_{1A}$ fiind implicați, la diferite niveluri, în medierea nocicepției tractului gastrointestinal (Quigley, 1999).

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele opioide ce acţionează pe receptorii μ, δ şi k intervin la nivelul receptorilor periferici din aferenţele primare, în ganglionul rădăcinii dorsale şi în măduva spinării, precum şi la nivelul SNC. CGRP este localizată tot în aferenţele senzoriale primare, iar substanţa P şi neurokinina intervin în medierea nocicepţiei la multiple niveluri (Julia *et al.*, 1994).

În prezent se pune un accent deosebit pe mecanismul de hiperalgezie la nivelul tractului gastrointestinal şi în particular pe rolul mediatorilor inflamaţiei în sensibilizarea neuronilor aferenţi primari. Numeroase modele experimentale demonstrează că mediatorii inflamaţiei conduc la apariţia durerii, ca răspuns la distensia gastrointestinală, care anterior nu a produs această senzaţie. În procesul de sensibilizare intervin multe peptide, precum: BK, CGRP, VIP, serotonina, adenozina, noradrenalina, eicosanoizii (prostaglandina E_2, citokine: IL-1, IL-8, factorul α de necroză tumorală – TNFα) şi factorii de creştere (exemplu: factorul de creştere a nervului) (Bueno, 1999).

O descoperire interesantă este aceea că procesele periferice pot conduce atât la modificări de scurtă, cât şi de lungă durată în activitatea neurală, la nivelul măduvei sau a SNC. De exemplu, sensibilizarea periferică a neuronilor senzoriali poate altera proprietăţile membranei neuronilor de ordin II din cornul dorsal medular, prin receptorii pentru NMDA, realizând o adaptare de lungă durată. În acest proces sunt implicate: substanţa P, dinorfinele şi glutamatul. Factorul eliberator de tirotropină, vasopresina, CCK_8, substanţa P, IL-1, TNFα, noradrenalina, dopamina, $5HT_{1A}$ şi prostaglandina E_2 modulează medierea evenimentelor apărute în cursul sensibilizării periferice (Bueno, 1999).

3.6.8.1.5. Disfuncţia creier-intestin mediată imun

Rolul potenţial al interacţiunilor sistemului imun cu motilitatea, în patogeneza afecţiunilor funcţionale gastrointestinale, este ilustrat în cursul modificărilor apărute în IBS postinfecţios (gastroenterite bacteriene). Această disfuncţie poate persista luni de zile sau chiar ani după ce agentul infecţios a fost complet eliminat. Astfel de observaţii întăresc ideea existenţei unor interacţiuni între inflamaţie, muşchiul intestinal, sistemul nervos enteric, sistemul nervos vegetativ şi SNC.

Fiziopatologia afecţiunilor funcţionale gastrointestinale nu este încă complet elucidată, dar este tot mai evident faptul că infecţia şi inflamaţia joacă un rol-cheie (Collins, 1999). Studiile experimentale efectuate demonstrează că inflamaţia postinfecţioasă poate altera sensibilitatea viscerală, în acest fenomen un rol important avându-l receptorul pentru NK_1. Astfel s-a dovedit că răspunsul indus a fost blocat cu un antagonist al receptorului pentru NK_1 (exprimat printr-un număr de cod – SR140333), ceea ce sugerează că această substanţă poate avea importanţă terapeutică. Se pare că acest compus este un bun analgezic visceral şi el este testat curent, prin studii clinice, la pacienţi cu IBS (Julia *et al.*, 1994).

O altă problemă, care trebuie confirmată, este existenţa în IBS a unei componente inflamatorii active. Raportările recente sugerează faptul că la pacienţii cu IBS există o creştere cantitativ redusă a celulelor inflamatorii colonice, dar o creştere a numărului mastocitelor la nivelul ileonului terminal (Collins, 1999) (Weston, 1993). De asemenea, s-a constatat o creştere semnificativă a NO sintazei şi a nitrotirozinei la pacienţi cu IBS, în toate zonele colonului, dar nu şi la nivelul rectului. Totodată, s-a evidenţiat un fapt interesant, legat de prezenţa celulelor B şi T, care sunt activate, fapt ce sugerează existenţa unei componente inflamatorii, alături de modificările funcţionale în IBS (O'Sullivan *et al.*, 2000).

Alţi cercetători au constatat, în urma biopsiei laparoscopice, efectuate la pacienţi cu IBS, prezenţa infiltraţiei inflamatorii cu limfocite în plexul mienteric, localizate peri- sau intraganglionic. De asemena, s-a observat prezenţa hipertrofiei fibrelor musculare longitudinale

şi a anomaliilor celulelor interstiţiale Cajal. Aceste rezultate sunt provocatoare, dar încă nu este clar dacă ele pot fi generalizate la toţi pacienţii cu IBS (Tornblom *et al.*, 2000). O altă problemă este aceea a demonstrării reducerii semnificative a citokinelor antiinflamatorii, în special a IL-10, la pacienţii cu IBS, ceea ce a dus la ipoteza că producţia crescută de citokine antiinflamatorii poate avea efect protector pentru apariţia IBS (Talley, 2000). Totuşi, există pacienţi cu o anumită predispoziţie genetică la care boala apare chiar şi în condiţiile existenţei protecţiei, ceea ce dovedeşte participarea la fiziopatologia bolii a unei componente genetice certe (Morris-Yates *et al.*, 1989).

O altă evidenţă a implicării factorului infecţios este dovedită prin legătura între enterita cu Campilobacter şi frecvenţa crescută a apariţiei IBS. Se susţine faptul că inflamaţia preexistentă poate determina disfuncţii persistente ale tractului gastrointestinal, dar totodată, factorii psihosociali şi statusul psihic al pacientului pot fi importanţi în medierea persistenţei simptomatologiei bolii (Gwee *et al.*, 1999) (Talley, 2000).

3.6.8.1.6. Modularea centrală anormală a nocicepţiei viscerale

Participarea diferitelor structuri cerebrale în nocicepţia viscerală este complexă, toate mecanismele implicate fiind integrate la nivelul creierului într-un proces unitar. Căile descendente cu origine în cortex sau în centrii subcorticali exercită un control asupra aferenţei, care poate fi modificată la nivel sinaptic, efectul final fiind fie facilitarea, fie inhibarea durerii.

Concomitent cu mecanismele modulatorii, prezente la diferite niveluri ale axei creier-intestin, cortexul exercită controlul final al percepţiei viscerale. Procesele cognitive reglează selectiv sensibilitatea la stimuli intestinali, dar reflexele viscerale se desfăşoară independent. Este interesant faptul că aceste tipuri de mecanisme corticale pot fi activate prin hipnoză, în urma căreia se modifică percepţia distensiei rectale la pacienţi cu IBS, fără modificarea complianţei rectale sau a reflexelor (Prior *et al.*, 1990). Această metodă terapeutică îmbunătăţeşte manifestările clinice la pacienţii cu IBS, fiind posibilă utilizarea sa în tratamentul diverselor tulburări funcţionale gastrointestinale.

Multe dintre mecanismele de răspuns anormal presupun alterări la un anumit nivel în neurotransmisie, de la măduva spinării la creier (Collins *et al.*, 1999).

În alte situaţii, disfuncţia motorie a tractului gastrointestinal pare a avea origine centrală. Mulţi receptori identificaţi a fi activi în reglarea periferică a activităţii motorii a tractului gastrointestinal par a fi cel puţin la fel de importanţi în reglarea centrală (receptorii pentru 5HT, CCK, substanţa P). Citokine precum IL-1 şi TNFα par a fi active, de asemenea, la nivel central (Quigley, 1999).

Nu se poate preciza cu certitudine dacă durerea gastrointestinală este produsă de modularea centrală anormală a senzaţiei viscerale sau dacă este vorba de asocierea în diferite proporţii a mecanismelor fiziopatologice discutate, cu predominanţa unuia sau altuia.

Deoarece fiziopatologia tulburărilor funcţionale gastrointestinale este încă insuficient clarificată, este dificil de stabilit o schemă de utilizare a unor agenţi farmacologici activi, dar, desigur, există posibilitatea folosirii în terapia acestor tulburări a unor analgezice viscerale nespecifice.

3.6.9. Durerea cardiacă

Inima are o dublă inervaţie aferentă, mediată de fibre vagale şi simpatice. Fibrele aferente vagale au corpii neuronali în ganglionii nervoşi periferici şi proiecţiile lor centrale ajung la

scoarţa cerebrală, iar cele simpatice au corpii neuronali în coarnele posterioare şi se proiectează spre segmentele cervical inferior şi toracic inferior ale măduvei spinării. Pericardul este inervat de fibre aferente vagale şi simpatice şi, în plus, de aferenţe din nervul frenic (Kostreva *et al.*, 1993).

Pe lângă aceste aferenţe primare, ce se proiectează în SNC, există dovezi elecrofiziologice în ceea ce priveşte existenţa fibelor aferente scurte, cu corpi neuronali la nivelul inimii, cu proiecţii centripete ce se termină în ganglionul stelat. Aceste aferenţe scurte, probabil, nu sunt implicate în sensibilitatea cardiacă, dar pot media reflexele simpatice periferice, similare celor din sistemul nervos enteric al intestinului subţire (Malliani *et al.*, 1986).

3.6.9.1. Mecanismele periferice ale durerii cardiace

Este general acceptat faptul că durerea cardiacă e mediată de activarea aferenţelor neuronilor simpatici şi că excitarea fibrelor aferente vagale cardiace nu produce durere. Reacţiile pseudoafective, la animalele cu obstrucţie coronariană, nu sunt abolite prin vagotomie, dar dispar prin simpatectomie toracică. Deşi în prezent nu mai sunt acceptate ca metode de tratament, simpatectomia toracică, secţionarea rădăcinilor toracice dorsale şi distrucţia rădăcinilor posterioare ganglionare din segmentele superioare toracice au fost folosite în trecut ca tratamente de bază în angina pectorală.

O serie de autori mai iau încă în calcul importanţa fibrelor vagale în durerea cardiacă. De exemplu, s-a sugerat că fibrele aferente vagale pot media durerea anginoasă iradiată la nivelul gâtului sau senzaţiile de dispnee observate la pacienţii simpatectomizaţi. Alţi autori au sugerat un rol indirect prin care impulsurile vagale modulează transmiterea semnalelor nociceptive mediate simpatic de la nivelul măduvei spinării (Malliani *et al.*, 1986).

Există în literatură două păreri fundamental diferite privind modul prin care receptorii senzitivi semnalează durerea cardiacă. O ipoteză e bazată pe existenţa nociceptorilor cardiaci activaţi specific de ischemia miocardică. Cealaltă ipoteză vizează existenţa unei populaţii omogene de receptori nespecifici cardiaci şi a unui mecanism la nivelul SNC care decodifică impulsurile primite de la aceştia. Se presupune că nociceptorii cardiaci nu ar fi activaţi de evenimente mecanice ale ciclului normal cardiac, dar că aceştia ar fi foarte sensibili la substanţe cunoscute, aflate în legătură cu ischemia miocardică (ex. bradikina). Câmpurile receptoare se pare că sunt foarte larg răspândite în ventricule, ele având o activitate spontană slabă sau inexistentă, în absenţa stimulării (Meller *et al.*, 1992).

A fost pus în evidenţă un astfel de grup de receptori senzitivi, fiind descris ca o populaţie mică de receptori chemosensibili, ale căror terminaţii sunt situate în special în ventricule. Majoritatea acestora au fibre nemielinizate şi o parte din ele sunt conectate la aferenţe mielinizate mici. Ele sunt insensibile la atingeri uşoare şi chiar creşteri mai mari ale presiunii ventriculare, au un efect scăzut asupra descărcării de impulsuri de la nivelul lor. Oricum, ele s-au evidenţiat a fi foarte sensibile la bradikinină, aplicată local sau injectată în atriul stâng. Totodată, răspunsurile mecanoreceptorilor la praguri joase sunt mult intensificate la administrarea de bradikinină. Se acceptă posibilitatea ca această modalitate de răspuns să contribuie la senzaţia de durere cardiacă şi că aceşti receptori cardiaci nu ar avea un rol în semnalarea durerii ischemice (Kumazawa *et al.*, 1991).

Existenţa nociceptorilor cardiaci specifici a fost total negată de către majoritatea cercetătorilor, arătând că fibrele nemielinizate simpatice aferente sunt toate mecanosensibile şi sunt capabile de răspuns la activităţi ventriculare normale. Acest grup de receptori nu sunt nociceptori specifici, ci sunt terminaţii senzitive nespecifice, care ar putea răspunde la o varietate de intensităţi ale stimulului. Pe de altă parte, un grup mai restrâns de cercetători au adus argumente referitoare la existenţa nociceptorilor cardiaci specifici. Aceste argumente

sunt bazate pe observaţiile asupra receptorilor ce par a avea o oarecare activitate spontană şi asupra faptului că ei sunt sensibili în timpul ciclului cardiac normal. Oricum, examinarea datelor arată că nivelurile activităţii de fond în aceste aferenţe este foarte mic (mai mic de un impuls pe secundă) şi că mecanosensibilitatea lor nu constă în mai mult de un singur potenţial de acţiune per ciclu cardiac (şi nici acesta în toate ciclurile). Acest fapt contrastează cu mecanosensibilitatea mai importantă a fibrelor aferente mielinizate şi doreşte să explice, într-o oarecare măsură, diferenţele de opinie existente între autori (Meller *et al.*, 1992).

O interpretare similară este aceea referitoare la decodificarea în SNC a codului spaţio--temporal transmis prin fibrele aferente nespecifice. În acest sens s-a demonstrat că în timpul activităţii fizice moderate sau intense, majoritatea mecanoreceptorilor cardiaci sunt activaţi, dar aceasta nu provoacă durere, datorită impulsurilor inhibitorii către SNC generate în muşchi şi articulaţii de către mişcare. În orice caz, atunci când receptorii ventriculari sunt activaţi de ischemie, în timpul repausului fizic, în absenţa impulsurilor inhibitorii de efort fizic, durerea anginoasă este resimţită.

3.6.9.2. *Mecanismele fiziopatologice ale ischemiei miocardice*

Până în prezent, mecanismele responsabile de stimularea nervilor aferenţi senzoriali din cord sunt încă necunoscute.

Ca mecanisme fiziopatologice posibile pentru stimularea nervilor aferenţi senzoriali au fost propuse: mecanismul de întindere a peretelui ventricular şi eliberarea de substanţe biologic active de la nivelul miocardului ischemic. Stimulii nociceptivi excită puternic fibrele aferente simpatice, dependent de extinderea şi severitatea ischemiei (Malliani, 1986). Consecutiv acestor mecanisme apar:

- reducerea dramatică a metabolismului oxidativ în interiorul celulelor musculare cardiace afectate,
- depleţia fosfaţilor de înaltă energie (prima dată fosfocreatina, apoi ATP),
- apariţia acidozei,
- acumularea de substanţe biologic active în vecinătatea terminaţiilor nervoase senzoriale.

Aceste modificări biochimice afectează interacţiunile proteinelor contractile dependente de calciu, care determină scăderea tensiunii musculare şi relaxare incompletă. ATP-ul se defosforilează progresiv, ceea ce are ca rezultat acumularea de *adenozină* în miocitele ischemice, apoi eliberarea sa în interstiţiu şi ulterior în venele coronare de drenaj (Berne, 1963). Adenozina eliberată poate avea multiple efecte cardioprotectoare, care presupun încetinirea frecvenţei cardiace şi reducerea contractilităţii, influenţând favorabil ischemia miocardică.

În ultimii ani, în încercarea de explicare a mecanismelor de producere a anginei pectorale, un rol important se atribuie *adenozinei* ca potenţial mediator biochimic al durerii anginoase (Cannon, 1995).

Un grup de cercetători sub conducerea dr. Sylven (1986) a raportat faptul că administrarea intravenoasă de adenozină la voluntari normali provoacă disconfort precordial sau durere, care iradiază în umeri, în porţiunea mediană a braţelor, regiunea epigastrică, în spate, la nivelul gâtului şi este asociat cu anxietate şi hiperventilaţie.

Durerea începe la aproximativ 20 secunde după administrarea adenozinei în bolus şi durează între 10 şi 15 secunde, fapt ce reflectă timpul de înjumătăţire scurt al acestei substanţe în circulaţie (Moser şi Schrader, 1986). Intensitatea durerii la mulţi pacienţi este în legătură cu doza de adenozină administrată. Răspunsul dureros este diminuat de administrarea de aminofilină, care competiţionează cu receptorii pentru adenozină P_1 şi este

accentuat prin coadministrarea de dipiridamol, care blochează captarea celulară a adenozinei, crescând astfel concentraţiile sale la nivel perivascular.

În 1988, Sylven *et al.* au efectuat un experiment care a constat în administrarea intravenoasă a adenozinei la 5 pacienţi cu cardiopatie ischemică secundară aterosclerozei coronariene şi cu istoric de angină pectorală. Durerea provocată de administrarea adenozinei a fost identică cu cea din angina pectorală şi a apărut în absenţa modificărilor electrocardiografice, sugerând faptul că adenozina nu a provocat ischemie miocardică. În urma acestui experiment s-a concluzionat că adenozina intervine în apariţia anginei pectorale prin stimularea receptorilor pentru adenozină (P_1) din terminaţiile nervoase senzoriale ale miocardului.

Alt grup de cercetători condus de dr. Crea (1990) a extins aceste observaţii, injectând adenozină în arterele coronare la 22 de pacienţi cu afecţiuni coronariene şi cu istoric de angină pectorală stabilă. Douăzeci dintre aceşti pacienţi au prezentat durere precordială caracteristică, dar fără semne electrocardiografice de ischemie. În momentul în care s-a repetat administrarea în adenozină, după injectarea intravenoasă de aminofilină, severitatea durerii precordiale indusă de adenozină a fost redusă, dar nu eliminată în totalitate.

Un alt experiment (simplu orb) a constat în administrarea orală de aminofilină, la alţi 20 de pacienţi cu afecţiune coronariană şi angină pectorală stabilă, la care s-a constatat reducerea semnificativă a severităţii durerii precordiale, în momentul maxim al efortului, comparativ cu placebo, în ciuda lipsei de modificare a amplitudinii depresiei segmentului ST. Această observaţie sugerează că aminofilina scade intensitatea durerii, fără a modifica însă intensitatea ischemiei miocadice în timpul efortului, probabil prin blocarea receptorilor adenozinici din terminaţiile nervoase senzoriale ale miocardului.

Această constatare este în concordanţă cu ipoteza emisă anterior de Sylven. Oricum, faptul că pacienţii continuă să prezinte anumite grade de durere precordială în timpul efortului, chiar în condiţiile administrării de aminofilină, conduce la ideea că şi alte mecanisme decât cele care implică participarea adenozinei pot contribui de asemenea la stimularea terminaţiilor nervoase senzoriale (Cannon, 1995).

Pe de altă parte, la nivelul măduvei spinării, mecanismele neurale sunt capabile fie să accentueze, fie să reducă nocicepţia. Se pare că aferenţele vagale cardiace, care pot avea efect inhibitor, sunt de asemenea coactivate de aceleaşi procese cardiace normale sau anormale care excită aferenţele simpatice. Până în prezent nu au fost identificate căi patogenice specifice exclusiv pentru senzaţia viscerală, căile patogenice cunoscute transmiţând informaţiile convergente atât de la nivel somatic, cât şi visceral.

Procesul de integrare este deosebit de complex, implicând participarea în mare măsură a factorilor psihologici şi cognitivi (Malliani, 1986). Aceste conexiuni multiple au fost argumentate de o serie de cercetări care au evidenţiat rezultate interesante precum rolul facilitator al tahiaritmiilor asupra durerii apărute în cursul episoadelor dureroase concomitente. Acest efect este explicat prin faptul că aritmiile pot reprezenta stimuli mecanici adiţionali sau, alternativ, un posibil element de stres psihic.

3.6.9.3. Durerea precordială în absenţa afecţiunilor coronariene

Multe afecţiuni miocardice pot fi asociate cu durere, chiar în condiţiile unor artere coronare aparent normale (cardiomiopatia hipertrofică familială, hipertrofia miocardică secundară hipertensiunii arteriale, afecţiunile valvulare, în particular stenoza aortică).

Toate aceste situaţii de afectare valvulară sau miocardică pot fi detectate electrocardiografic, fapt care atrage atenţia cardiologului asupra unui posibil răsunet miocardic. Astfel, la pacienţii cu durere precordială şi angiogramă coronariană normală se impune

cercetarea eventualelor cauze cardiace posibile (Cannon *et al.*, 1990b). Deşi prognosticul acestor pacienţi este bun, ei vor fi trataţi în continuare simptomatic, dar mereu cu gândul la o posibilă cauză cardiacă a durerii. Alte cauze posibile ar putea fi: afecţiuni psihiatrice, disfuncţie esofagiană, disfuncţie microvasculară coronariană.

Dr. Cannon *et al.* (1990b) au emis ipoteza că o serie de pacienţi cu durere precordială şi la care angiograma coronariană este normală pot avea disfuncţii ale microcirculaţiei coronariene (vase prea mici pentru a fi evidenţiate angiografic), disfuncţie care poate limita fluxul sanguin coronarian în timpul stresului. Multiple studii au sugerat că pacienţii cu durere precordială şi artere coronare normale prezintă frecvent disfuncţie endotelială (Egashira *et al.*, 1993) şi conducere simpatică sau reactivitate excesivă (Bortone *et al.*, 1989).

Mult mai recent, s-a emis ipoteza că microcirculaţia coronariană poate fi afectată în mod invers de către rezistenţa la insulină (Botker *et al.*, 1992) sau de către deficienţă estrogenică (Rosano *et al.*, 1992), situaţii constatate frecvent la pacienţi cu durere precordială şi artere coronare normale.

Însă alţi cercetători nu au pus în evidenţă prezenţa modificărilor metabolice sau hemodinamice caracteristice ischemiei miocardice, în cursul stresului, la mulţi pacienţi cu durere precordială şi angiogramă coronariană normală, în ciuda durerii precordiale prezente şi a răspunsurilor electrocardiografice la stres, care par a fi ischemice (Camici *et al.*, 1991).

3.6.9.4. Durerea cardiacă percepută anormal

Mecanismele responsabile de durerea precordială la pacienţii cu disfuncţie microvasculară coronariană pot fi similare celor care se pare că sunt responsabile, măcar în parte, de durerea apărută la pacienţii cu afecţiuni coronariene. Afecţiunea coronariană sau constricţia microvasculară pot conduce la eliberarea de adenozină la nivelul vaselor autoreglatorii, determinând vasodilataţie arteriolară, cu scopul de a compensa rezistenţa crescută ce apare în multe din arterele coronare intramurale, proximale (Maseri *et al.*, 1991). Adenozina poate stimula receptorii pentru durere pentru a preveni ischemia, indiferent dacă vasodilataţia arteriolară este adecvată sau nu.

În prezent se află în desfăşurare studii care încearcă să clarifice căile fiziopatologice ale durerii, la pacienţii cu durere precordială şi angiogramă coronariană normală, studii care utilizează tomografia cu emisie de pozitroni pentru măsurarea fluxului sanguin cerebral regional. În acest sens, Rosen *et al.* (1994) au raportat creşterea fluxului sanguin regional în hipotalamus, substanţa gri periapeductală, bilateral în talamus şi cortexul prefrontal lateral, la pacienţi cu afecţiuni coronariene, la care angina pectorală a fost indusă prin injectarea de dobutamină (pentru creşterea contractilităţii şi frecvenţei cardiace).

Cannon *et al.* (1990b) au realizat un studiu pentru a identifica episoadele dureroase, manifestările cardiace, gastrointestinale, psihiatrice la pacienţi cu durere precordială şi angiografie coronariană normală, studiu care urmăreşte să evalueze impactul utilizării terapiei medicamentoase în managementul sindroamelor dureroase cronice.

Clarificarea căilor patogenice de la nivelul cordului la SNC poate conduce la elucidarea unor mari nedumeriri în privinţa conexiunii între impulsurile senzoriale cardiace (ischemice sau neischemice) şi răspunsul simptomatic.

3.6.10. Durerea urogenitală

Durerea urogenitală are la bază un substrat anatomic complex, prezentând caracteristici variate de manifestare: nociceptive, viscerale sau neuropatice.

Durerea urogenitală în orice formă, acută sau cronică, localizată sau referită, este insoţită frecvent de alte tulburări, lipsite de semnificaţie şi uneori chiar de disfuncţii sexuale (Kream *et al.*, 1999).

Pelvisul este inervat de către ambele componente ale sistemului nervos vegetativ: simpatic şi parasimpatic, cât şi de sistemele nervoase senzorial şi somatic. Inervaţia viscerală pelvină este realizată printr-un sistem dublu: toracolombar şi sacrat, care formează plexuri neuronale periferice, de la care pleacă fibre nervoase ce se proiectează la nivel spinal. Traseele sensibilităţii dureroase viscerale pelvine împrumută căile nervilor splahnici, iar durerea de origine vezicală merge pe calea nervilor hipogastrici. Se admite, de asemenea, că o parte din senzaţiile dureroase pelvine se transmit pe cale vagală. Au fost găsite şi aferenţe amielinice în coarnele anterioare medulare, legate, se pare, de receptorii polimodali (Kumazawa, 1986).

În context clinic, se disting două surse principale, de care trebuie să se ţină seama atunci când se realizează evaluarea şi tratarea pacienţilor cu durere pelvină cronică.

- **Durere pelvină aparţinând categoriei de durere viscerală** şi care prezintă două componente:
  - durere viscerală adevărată, care este o durere profundă în cavitatea pelvină;
  - durere viscerală referită la structurile somatice, cum ar fi: pielea sau muşchii (Campbell *et al.*, 1994) (*ACOG Technical Bulletin*, 1996).

Hiperalgezia secundară apare frecvent ca o zonă referită. În examinarea şi tratarea pacienţilor cu durere pelvină este foarte important să se ia în considerare ambele aspecte ale durerii, pentru a evita erorile de diagnostic. De exemplu, în unele situaţii, componenta musculară a durerii pelvine poate fi deosebit de accentuată, situaţie în care sindromul de durere pelvină cronică poate fi uşor confundat cu o durere musculară sau osoasă, la nivelul spatelui.

- **Durere pelvină, ca o senzaţie difuză, care nu poate fi localizată precis**, situaţie în care diagnosticul diferenţial este extrem de dificil (Hansson, 1994).

Tot în această categorie se încadrează şi situaţiile în care pacientul prezintă „mai mult de o durere pelvină" (Wesselman, 1999). Există numeroase situaţii de coexistenţă atât a unor manifestări menstruale, cât şi a unor simptome intestinale sau a mai multor afecţiuni urogenitale însoţite de durere.

Existenţa unei convergenţe largi a impulsurilor aferente în măduva spinală şi în plexurile neuronale de la nivelulul pelvisului explică faptul că un sindrom dureros cronic apărut într-o arie a cavităţii pelvine sau la nivelul planşeului pelvin poate determina apariţia unei dureri cronice sau a unei disfuncţii într-o altă arie din pelvis. Durerea pelvină se însoţeşte frecvent de alte manifestări, precum: dispareunie, manifestări intestinale sau urinare. Durerea poate avea caracter ciclic (la femei), în legătură cu ciclul menstrual, caracter intermitent sau continuu (Ryder, 1996).

În diagnosticul durerii pelvine trebuie să se ţină seama şi de alte posibile etiologii, care să implice sistemul musculo-scheletic, probleme neurologice sau pshiatrice.

Durerea pelvină este un fenomen cu care medicul ginecolog se confruntă deseori în clinică, ceea ce impune cercetări amănunţite pentru elucidarea mecanismelor fiziopatologice ale acestui tip de durere viscerală. Până în prezent nu există un model experimental cunoscut de durere viscerală pelvină. Rigiditatea peretelui abdominal produsă de spasmul muscular este frecvent asociată cu durere viscerală acută. Deşi la palpare se poate constata lipsa de sensibilitate, rigiditatea nu este prezentă în condiţiile durerii cronice (Rapkin, 1995).

Durerea pelvină reprezintă o categorie de durere viscerală şi conţine 2 componente:

- *durere viscerală adevărată* – care este o durere profundă în cavitatea pelvină;
- *durere viscerală referită* la structurile somatice – muşchi sau piele.

Durerea pelvină este o senzaţie difuză care nu poate fi precis localizată. Hiperalgezia secundară apare de obicei într-o zonă referită.

Durerea cu origine într-un anumit viscer nu poate fi uşor diferenţiată de durerea cu origine în alt viscer, şi frecvent diagnosticul diferenţial este foarte dificil.

Există şi situaţii în care pacienţii prezintă mai multe dureri pelvine: ca de exemplu coexistenţa unei dureri menstruale şi a unei dureri de origine intestinală. Acest fapt duce la o suprapunere a diagnosticului de dismenoree şi cel de afecţiune funcţională intestinală (Moore *et al.*, 1989).

Alt exemplu este coexistenţa unor multiple afecţiuni dureroase urogenitale, de exemplu: cistita interstiţială şi vulvodinia (Fritzpatrick *et al.*, 1993).

Nu este surprinzător faptul că un sindrom dureros cronic, într-o anumită arie din cavitatea pelvină sau de la nivelul planşeului pelvin, poate constitui sursă de apariţie a unor dureri cronice şi poate fi cauză de disfuncţie într-o altă regiune din pelvis (Cervero, 1994).

În fiziopatologia durerii pelvine acute, un rol determinant revine substanţelor biologic active precum: bradikinina, prostaglandinele, serotonina, care, în condiţiile afecţiunilor dureroase pelvine sunt prezente în concentraţii crescute (Rapkin, 1995).

3.6.10.1. Durerea acută cu caracter ciclic

Acest tip de durere se află în relaţie cu ciclul menstrual şi nu se însoţeşte de afectare tisulară progresivă.

Dismenoreea primară: este un exemplu de durere acută recurentă şi nu este asociată cu anomalii structurale pelvine.

Pentru a studia durerea din dismenoreea primară, s-au efectuat multiple investigaţii care urmăresc evaluarea contractilităţii uterine, presiunii intrauterine, fluxului sanguin uterin şi a substanţelor implicate.

Contracţiile dureroase la femeia cu dismenoree sunt asociate cu activităţi miometriale contractile intense, secundare excesului de prostaglandine, contracţii ce dau naştere unor condiţii hipoxice. Mecanismul presional însuşi sau modificările chimice datorate hipoxiei pot activa fibrele aferente uterine, care transmit informaţii ce sunt procesate în SNC şi produc durere (Rapkin *et al.*, 1995).

Alte modificări care se produc la nivel uterin, exceptând presiunea intensă, contracţiile şi hipoxia, sunt reprezentate de activarea directă a fibrelor aferente uterine prin:

- variate substanţe chimice (prostaglandine şi leucotriene);
- agenţi activi, cum ar fi factorul de activare plachetară şi vasopresina (ce influenţează metabolismul eicosanoizilor) (Benedetto, 1989).

3.6.10.2. Dismenoreea secundară

- este însoţită de durere menstruală acută, recurentă, care îşi are originea în patologia pelvină organică;
- fiziopatologia acestui tip de durere nu a fost încă elucidată;
- una dintre cele mai banale cauze de dismenoree secundară este prezenţa dispozitivului intrauterin, care se asociază frecvent de creşterea producţiei de prostaglandine endometriale şi de dismenoree ulterioară (Chaudhuri, 1985);
- alte cauze sunt: leiomatoza submucoasă, adenomiomatoza, endometrioza (Guzinski, 1990) (Fedele *et al.*, 1992).

Mecanisme fiziopatologice posibile:

a. Se consideră că mecanismul fiziopatologic al durerii este reprezentat de creşterea prostaglandinelor peritoneale, deşi s-a constatat că durerea din endometrioză nu este ameliorată evident de către inhibitorii sintezei de prostaglandine.
b. Altă ipoteză de mecanism de producere a durerii, nevalidată însă, este aceea că durerea este determinată de alterarea sensibilităţii peritoneale cauzată de iritarea chimică a peritoneului şi sângerare la locul afecţiunii invazive (Guzinski, 1990).
c. Alături de aceste ipoteze se discută participarea unor factori centrali la producerea durerii recurente acute în dismenoreea secundară.

După invazia formaţiunilor nervoase, în situaţia proceselor pelvine expansive, durerea nu mai poate fi considerată a avea caracteristică viscerală, fiind voba mai curând de o durere neuropatică.

Vaginul şi regiunea cervicală sunt insensibile la incizie sau presiune. În schimb însă, în cavitatea abdominală, ţesuturile somatice extraperitoneale sunt deosebit de sensibile la incizie. Peritoneul parietal, intestinele, corpul uterin şi ovarele sunt insensibile la incizie, ciupire sau presiune.

Trompele uterine şi în particular fundul uterin sunt extrem de sensibile.

În absenţa inflamaţiei, infecţiei sau tracţiunii excitate asupra lor sau a lezării conexiunilor neurovasculare, organele pelvine, cu excepţia trompelor uterine, sunt relativ insensibile (Rapkin, 1995).

Berkley *et al*. (1988) au studiat inervaţia senzorială a organelor genitale şi au constatat că atât nervul hipogastric, cât şi cel pelvin răspund la stimularea chimică şi mecanică a uterului. Câmpurile receptoare pentru nervul hipogastric sunt localizate frecvent la nivelul corpului uterin, în special în regiunea cervicală. Nervul hipogastric se pare că este implicat în nocicepţie şi în senzaţia dureroasă. Astfel, iritaţia uterină produsă prin expunere repetată la stimulare mecanică sau la substanţe chimice algezice determină o creştere a activităţii nervului hipogastric.

Fibrele aferente din nervul pelvin răspund în mod gradat la o varietate de stimuli mecanici din domeniul cuprins între intensitatea uşoară şi cea nocivă, dar şi la concentraţii mari de substanţe chimice algezice. Câmpurile receptoare ale nervului pelvin includ: vaginul, regiunea cervicală, corpul uterin, vezica urinară, uterul, colonul şi anusul, dar există diferenţe în ceea ce priveşte modul de răspuns al fibrelor care inervează diferite organe pelvine (Berkley *et al.*, 1990). Nervul pelvin este mai reactiv la stimuli inofensivi decât nervul hipogastric. Nervul pelvin este probabil mai mult legat de procesele senzoriale şi comportamentale şi se pare că mai curând nervul hipogastric are rol în nocicepţie (Berkley, 1993).

O descoperire interesantă, cu o posibilă importanţă în manifestările clinice ale durerii pelvine cronice, este observaţia că activitatea unei fibre aferente cu câmp receptor într-un anumit organ poate fi indusă de asemenea prin stimulare mecanică intensă a organului invecinat (Berkley *et al.*, 1990). Rolul primar al aferenţelor răspunzătoare de evenimentele nociceptive nu este probabil nocicepţia, deşi acestea au o importanţă majoră în procesele fiziopatologice. Se pare că nervul hipogastric intervine în controlul secretor vascular local şi în mecanismele reflexe (Berkley, 1993). Cercetările au arătat faptul că există o distribuţie mult mai extinsă a nervilor senzoriali peptidergici aferenţi decât a nervilor ce transmit informaţia nociceptivă.

Durerea acută apare în condiţiile unor impulsuri periferice continue, care, aflate la o intensitate sub prag, sunt transformate în impulsuri peste prag şi atunci apare stimularea nocivă (Woolf, 1991). În aceste condiţii se produce o alterare a capacităţii de răspuns a neuronilor din cornul dorsal, cu creşterea receptivităţii şi formarea unor câmpuri receptoare largi.

Impulsurile nocive pot modifica pentru o perioadă lungă de timp capacitatea de răspuns aferent, însă modificările nu persistă un timp nedefinit.

3.6.10.3. Durerea pelvină cronică

Tabloul clinic al pacientei cu durere pelvină cronică este complet diferit de cel din durerea acută. Durerea pelvină cronică este în principal un sindrom dureros al femeii aflate în perioada reproductivă. Rareori se semnalează manifestări dureroase pelvine la fete pre-adolescente sau cu debut la femei după menopauză, deşi durerea pelvină poate persista după menopauză sau după ce toate organele genitale interne au fost extirpate (Wesselmann, 1999). Astfel, se pare că femeile sunt predispuse să prezinte durere pelvină cronică pe parcursul unor anumite etape cronobiologice (Berkley, 1997a).

Frecvent, pacientele cu durere cronică prezintă anxietate şi depresie, întreaga lor viaţă şi activitate centrându-se pe această simptomatologie dureroasă. Deseori se constată consecinţele negative în legătură cu viaţa socială, profesională sau chiar legate de viaţa familială. Din păcate, la toate acestea se adaugă răspunsul slab la medicaţia tradiţională şi la terapia chirurgicală (Rapkin şi Reading, 1991).

Cele mai multe paciente au suportat deja cel puţin 2-3 proceduri chirurgicale, inclusiv diagnosticul laparoscopic, liza unor adeziuni şi îndepărtarea unei anexe, iar la aproximativ 30% din paciente cu durere cronică s-a practicat deja histerectomie (Reiter, 1990b; Rapkin şi Reading, 1991).

Cercetările care se efectuează urmăresc să identifice patologia somatică sau viscerală, care poate fi responsabilă de producerea acestei dureri cronice. Studierea unor potenţiali mediatori neuroumorali implicaţi s-a limitat până în prezent doar la eicosanoizi.

Frecvenţa mare a eşecurilor înregistrate în încercările de tratare a cauzelor periferice conduc la ideea că o participare importantă la producerea durerii o au mecanismele centrale (Melzack, 1991).

Obiectivele cercetărilor recente sunt acelea de studiere a mecanismelor medulare implicate în medierea şi menţinerea durerii acute. Din păcate însă, nici unul dintre aceşti factori nu a fost sistematic explorat pentru cazurile de durere cronică pelvină.

Cercetările efectuate au dus la concluzia că o componentă a dismenoreei poate fi consecinţa durerii referite şi este rezultatul sumării stimulilor dureroşi de la nivelul uterului, dar şi a celor din zonele cutanate referite. Această teorie a **„proiecţiei convergente" a hiperalgeziei** a fost avansată anterior de către Ruch (1946) şi întărită ulterior de Cervero (1988).

Argumentele în favoarea *modulării centrale* a stimulilor percepuţi ca durere pelvină cronică sunt:

1. durerea în fiecare ţesut (organe intraperitoneale, perete abdominal, vagin, spate) pare a fi o cauză a hipersensibilizării;
2. ţesuturile implicate prezintă dermatoame spinale comune;
3. ameliorarea prelungită a durerii poate fi obţinută frecvent prin injectare de anestezice locale în ţesuturile hiperalgezice;
4. concomitent cu durerea pelvină se pot produce alterări ale răspunsurilor reflexe, ce determină balonare, diaree, constipaţie, micţiune imperioasă şi frecventă;
5. exacerbarea durerii este asociată cu stresul, anxietatea şi depresia;
6. apariţia unei stări dureroase cronice se produce mult mai uşor la pacientele deprimate, la cele cu experienţe anterioare neplăcute, precum situaţii stresante, labilitate psihică, abuz sexual (Rapkin, 1995).

Cervero a identificat 2 categorii de neuroni viscerosomatici în măduva spinării, aflaţi probabil în legătură cu componentele senzoriale ale nocicepţiei viscerale pelvine. Neuronii viscerosomatici din zona superficială a cornului dorsal sunt mediatori potenţiali pentru senzaţia dureroasă imediată, produsă de stimularea viscerală nocivă (Cervero, 1988).

Mai puţin probabil este faptul că aceşti neuroni sunt implicaţi în persistenţa durerii viscerale cronice. În această situaţie, intervine al doilea grup de neuroni viscerosomatici care sunt localizaţi în zona profundă a cornului dorsal şi în cornul ventral. Aceşti neuroni din zona profundă recepţionează impulsuri viscerale difuze, au câmpuri receptoare somatice largi (atât profunde, cât şi cutanate) şi intervin prin circuite supraspinale în controlul descendent excitator şi inhibitor (Cervero, 1988).

Hiperalgezia şi modificările persistente ale activităţii reflexe vegetative observate la mulţi pacienţi cu durere cronică pelvină se pot datora alterării acestor mecanisme excitatorii sau inhibitorii).

O importanţă deosebită în menţinerea durerii pelvine cronice o au factorii psihologici, sociali, precum şi o serie de factori centrali. Alţi factori:

- *citokinele* joacă un rol important în sensibilizarea terminaţiilor nervoase. S-a constatat că interleukina 6 din lichidul peritoneal este crescută la pacientele ce prezintă adeziuni (Buyalos, 1992).
- *eicosanoizii* au şi ei o contribuţie la sensibilizarea periferică a terminaţiilor nervoase din organele genitale la femei cu durere pelvină cronică (Rapkin, 1995).
- producerea de *prostaglandine* (PGE şi $PGF_{2\alpha}$) pot justifica durerea severă la multe paciente cu afecţiune de severitate medie.

Durerea intermenstruală care nu este constant asociată cu endometrioză se manifestă ca dismenoree şi este foarte puţin influenţată de manipularea hormonală. Neurectomia presacrată ameliorează dismenoreea asociată cu endometrioză.

3.6.10.4. Durerea pelvină nonginecologică

Un procent important din paciente pot prezenta surse periferice de durere, în afara pelvisului şi care nu sunt asociate cu distorsiune tisulară evidentă.

Afecţiunile peretelui abdominal şi ale musculaturii planşeului pelvin, sindromul colonului iritabil sau cistita interstiţială reprezintă cele mai comune cauze de durere cronică nonginecologică (Reiter, 1990a).

În majoritatea acestor situaţii este vorba de o altereare a procesării senzaţiei dureroase la nivel central şi în mod foarte interesant se constată că multe dintre aceste paciente prezintă o incidenţă crescută a unor afecţiuni psihice concomitente, cea mai frecventă fiind depresia (Reiter, 1990a; Wood *et al.*, 1990).

O altă situaţie este aceea a pacientelor cu examen laparoscopic normal, dar care totuşi acuză durere pelvină cronică (durere psihosomatică) (Guzinski, 1990). Interesant este faptul că în această situaţie, dispariţia durerii ca răspuns la placebo este evidentă.

3.6.10.5. Congestia pelvină

În acest caz este vorba de paciente aflate în perioada reproductivă, care prezintă durere pelvină cronică în absenţa unei patologii evidente. Ele acuză durere în porţiunea inferioară a abdomenului, care frecvent iradiază lateral, durere vie la mişcări bruşte, dismenoree secundară, dispareunie, durere după contactul sexual, micţiuni imperioase şi frecvente,

greţuri, diaree, constipaţie, balonare, exacerbare premenstruală a tuturor simptomelor, intensificarea durerii la oboseală, stres şi efort.

La început s-a emis ipoteza că durerea pelvină la aceste femei este legată de alterări ale sistemului nervos vegetativ, implicând atât căile patogenice aferente, cât şi cele eferente (Taylor, 1954). Mai mult, cele mai multe dintre aceste paciente prezintă o predispoziţie pentru simptome psihice. Ca mecanism fiziopatologic se pune în discuţie intensificarea răspunsului senzorial şi producerea unor modificări la nivelul glandelor secretorii apărute secundar afectării SNV.

Duncan şi Taylor (1952) au fost primii care au demonstrat că hiperemia poate fi declanşată prin stres psihic, situaţii în care se produce o creştere a fluxului sanguin vaginal.

De asemenea, este acceptată ideea participării estrogenilor la producerea hiperemiei – creşterea lichidelor tisulare în organele-ţintă (Taylor, 1954). De menţionat este faptul că semnele de inflamaţie acută lipsesc în toate aceste cazuri.

În încercarea de explicare a fiziopatologiei acestei afecţiuni s-au realizat studii bazate pe efectuarea de venograme transuterine, care au pus în evidenţă spasmul musculaturii netede şi congestia venelor de la nivelul ovarelor şi uterului, modificări ce se produc în congestia pelvină (Beard *et al.*, 1984). La aceste paciente s-a constatat o lărgire a diametrului venelor ovariene, congestia plexului ovarian, modificări care lipsesc la persoanele normale (Beard *et al.*, 1984).

Obiectivele cercetării viitoare a durerii pelvine

În primul rând, cercetările legate de durerea pelvină trebuie să conducă la obţinerea unui răspuns în cazul mai multor fenomene care până în prezent sunt nelămurite:

1) dacă în situaţia durerii pelvine cronice se acceptă existenţa unor alterări ale mecanismelor centrale, care este stimulul ce induce astfel de modificări şi cum se desfăşoară ele?
2) dacă alterarea pe termen lung a sistemelor descendente excitatorii sau inhibitorii poate determina procesele de sensibilizare şi dacă aceste fenomene se produc în cazul durerii pelvine cronice;
3) care este efectul estrogenilor sau a modificărilor hormonale ciclice în apariţia şi menţinerea durerii pelvine cronice?

Bibliografie

1. ACOG Technical Bulletin: „Chronic pelvic pain", 223 – May 1996, *Int. J. Gynecol. & Obstet.*, 1996, 54, pp. 59-68.
2. Al-Chaer, E.D., Feng, Y., Willis, W.D. – „A role for the dorsal column in nociceptive visceral input into the thalamus of primates", *J. Neurophysiol.*, 1998, 79, pp. 3143-3150.
3. Al-Chaer, E.D., Lawand, N.B., Westlund, K.N., Willis, W.D. – „Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus. A new function for the dorsal column pathway", *J. Neurophysiol.*, 1996, 76, pp. 2661-2674.
4. Aziz, Q., Thompson, D.G. – „Brain – gut axis in health and disease", *Gastroenterology*, 1998, 114, pp. 559-578.
5. Beal, M.C. – „Viscero-somatic reflexes: a review", *J. Amer. Osteopath. Assoc.*, 1985, 85, pp. 786-780.
6. Bueno, L., Fioramonti, J., Delvaux, M. *et al.* – „Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations", *Gastroenterology*, 1997, 112, pp. 1714-1743.
7. Campbell, F., Collett, B.J. – „Chronic pelvic pain", *Brit. J. Anaest.*, 1994, 73, pp. 571-573.

CAPITOLUL 4

DUREREA ÎN INFLAMAȚIE – O ABORDARE FARMACOLOGICĂ

Mircea D.G. Pavelescu

„Durerea și inflamația sunt fenomene legate inextricabil.”
Susan D. Brain, P.K. Moore, 1999 (7)

„Inflamația este cea mai mare cauză a durerii.”
John D. Levine, David B. Reichling, 1999 (21)

4.1. Introducere

Durerea și inflamația sunt fenomene legate într-un mod foarte complex (7), inflamația fiind cea mai mare cauză a durerii (21). Deși durerea este un fenomen deosebit de complex, ea este legată de cele mai multe ori de nocicepție și de mecanismele prin care mediatorii proinflamatori declanșează și amplifică activitatea în fibrele aferente primare nociceptive – structurile care sunt la baza durerii din inflamație (21). Este, de asemenea, important de remarcat faptul că mecanismele inflamatorii joacă un rol important și în durerea neuropată, indusă prin lezarea nervului (21). Durerea cauzată de inflamație implică sensibilizarea circuitelor spinale, care este inițiată și posibil menținută de creșterea activității fibrelor nervoase aferente primare induse de inflamație (21).

4.2. Procesul inflamator

Procesul inflamator reprezintă o serie complexă de fenomene biochimice și celulare desfășurate în cascadă, fiind activat ca răspuns la lezarea tisulară sau la prezența de substanțe străine organismului (19, 20, 21, 36).

Inflamația nu numai că îndepărtează țesutul lezat sau materialul străin, ci contribuie, de asemenea, la procesul de reparare tisulară și vindecare. Din punct de vedere filogenetic, este considerată cel mai vechi aspect al răspunsului imun (4).

Este un proces cu aspect dual („o sabie cu două tăișuri”): pe de o parte o reacție de apărare („cheia de boltă a imunității nespecifice a gazdei”), iar pe de altă parte, scăpată de sub un control riguros, o adevărată boală.

Scanned with OKEN Scanner

Semnele cardinale ale inflamaţiei, cunoscute şi descrise cu peste două mii de ani în urmă – rubor (înroşirea, staza), calor (căldura locală, hiperemia), tumor (tumefacţia, edemul inflamator), dolor (durerea), la care s-au adăugat mai târziu *functio laesa* (pierderea funcţiei) şi redoarea (înţepenirea articulară) –, sunt în prezent, cel puţin în parte, înţelese în termeni de acţiune a unor mediatori proinflamatori specifici (20). Astfel, înroşirea şi căldura locală sunt rezultatul creşterii debitului sanguin la nivelul microcirculaţiei, edemul inflamator este rezultatul creşterii permeabilităţii vasculare, iar durerea este rezultatul activării şi sensibilizării fibrelor nervoase aferente primare (21). În condiţii normale, aceste modificări în focarul inflamator servesc la izolarea efectelor agresiunii şi limitează pericolul pentru organism.

Rolul durerii în acest proces de inflamaţie cu rol protector este de a preveni traumatizarea ulterioară a ţesutului deja lezat (21).

Mediatorii proinflamatori, incluzând bradikinina, factorul de activare plachetară (PAF), prostaglandine, leucotriene, amine, purine, citokine şi chemokine, acţionează asupra unor ţinte specifice (de exemplu, la nivelul microcirculaţiei), produc eliberarea locală a altor mediatori din alte celule (de exemplu, mastocite şi bazofile) şi atrag alte celule la nivelul focarului inflamator (de exemplu, polimorfonucleare neutrofile) (21). Prin urmare, problema principală care se ridică în legătură cu durerea produsă de inflamaţie este legată de mecanismele prin care aceşti mediatori proinflamatori s-a dovedit că produc şi amplifică durerea (20).

4.3. Hiperalgezia – fenomen fundamental în durerea din inflamaţie

O observaţie clinică de o importanţă fundamentală în studiul durerii cauzate de inflamaţie a fost aceea că, deşi durerea este suferinţa majoră a pacienţilor cu o inflamaţie (în evoluţie), majoritatea acestora nu simt o durere continuă, spontană. Pacienţii o simt predominant şi mai sever când locul inflamat este stimulat mecanic prin mobilizare sau atingere. *Această „sensibilitate" dureroasă sau scăderea pragului de inducere a durerii prin stimulare este denumită „hiperalgezie"* (20, 21).

Se apreciază că hiperalgezia din inflamaţie este produsă în principal de mediatorii proinflamatori eliberaţi de leucocitele şi plachetele circulante, celulele endoteliale vasculare, celulele imune rezidente în ţesuturi (inclusiv mastocite) şi fibrele nervoase senzitive şi vegetative simpatice.

De când s-a descoperit primul mediator proinflamator cu proprietăţi puternic hiperalgeziante, bradikinina (Armstrong *et al.*, 1953) (cit. 20), au fost identificaţi un număr mare de mediatori proinflamatori care pot produce hiperalgezie, incluzând prostaglandine (PG), leucotriene (LT), serotonina (5-HT), adenozina, histamina, interleukina 1 (IL-1), interleukina 8 (IL-8), factorul de creştere nervoasă (octapeptidă) (NGF-OP) şi substanţa P, care este eliberată de aferenţa primară însăşi (20).

În ultimul timp a devenit clar că aceste fenomene sunt mai complexe. Astfel, mecanismele implicate în hiperalgezie pot fi mimate în alte condiţii patologice cum ar fi hipersensibilitatea asociată astmului bronşic (7).

La fel de importantă este eliberarea din terminaţiile periferice ale neuronilor senzitivi a neuropeptidelor, ale căror efecte acute sunt observate ca modificări în tonusul şi permeabilitatea

Scanned with OKEN Scanner

vaselor microcirculaţiei, ducând la inflamaţia neurogenă (7). A devenit evident, de asemenea, faptul că eliberarea neuropeptidelor din terminaţiile senzoriale periferice are în timp efecte modulatoare asupra celulelor imune şi acest proces poate fi relevant pentru bolile inflamatorii cronice şi posibil pentru hiperalgezia din inflamaţie (7).

S-a conturat deci clar evoluţia paralelă între neciceptie/hiperalgezie/durere, pe de o parte, şi inflamaţia neurogenă, pe de altă parte, precum şi importanţa lor potenţială atât din punct de vedere fiziologic, cât şi fiziopatologic (7).

O concepţie deosebit de interesantă în legătură cu hiperalgezia a fost fundamentată de Watkins *et al.*, 1995, 1999 (33, 35), care au încadrat-o într-o privire mai largă, „holistică" asupra organismului. Din acest punct de vedere, hiperalgezia (ca şi durerea, de altfel) are şi un aspect adaptativ, amplificarea durerii fiind o consecinţă naturală şi normală a activării imune. Încadrată în „răspunsul stării de boală" (*illness or sickness response*), aceasta ar descuraja activitatea nenecesară a organismului şi ar favoriza recuperarea prin conservarea energiei.

Pe de altă parte, concepţia activării imune şi a rolului citokinelor proinflamatoare în „răspunsul stării de boală" şi stările de durere patologică deschide noi perspective în cercetările de algeziologie (de exemplu, legând hiperalgezia de substanţe stimulatoare ale celulelor gliale) (33, 35) şi oferă noi perspective în farmacoterapia durerii.

4.4. Elemente de neurobiologie a durerii din inflamaţie

Creşterea excitabilităţii fibrelor nervoase senzoriale este un mecanism important al hiperalgeziei induse de mediatorii proinflamatori (21). Inflamaţia la nivel periferic duce la declanşarea pragului de apariţie a durerii patologice cum ar fi : alodinia (scăderea pragului de apariţie a durerii), hiperalgezia (amplificarea răspunsului la stimulii nocivi), durerea persistentă (creşterea duratei răspunsului după o stimulare scurtă) şi hiperalgezia secundară (o răspândire a durerii şi hiperalgezie la nivelul ţesutului neinflamat) (13).

Studiile care au descris căile neuronale funcţionale au demonstrat că neuronii senzitivi care răspund la stimuli capabili să producă leziuni tisulare (numiţi „nociceptori") au fie axoni mielinizaţi cu diametru mic (fibrele A delta), fie axoni nemielinizaţi (fibrele C) (cit. 20, 21). La primate, fibrele C (nemielinizate) intră în constituţia celor mai mulţi dintre nociceptorii aferenţi primari identificaţi (cit. 20, 21).

Termenul „nociceptor" a fost introdus de Sherrington (1908) (cit. 17), care l-a definit ca fiind acel neuron aferent primar ce poate fi activat prin stimuli nocivi sau potenţial nocivi, dând apoi naştere la senzaţia de durere.

În toate ţesuturile, fibrele C manifestă un grad înalt de „plasticitate", prezentând o sensibilizare acută, precum şi modificări neurochimice pe termen lung, proprietate care se apreciază a fi crucială pentru apariţia hiperalgeziei (9).

Aceşti neuroni nociceptivi sunt activaţi de temperatura ridicată nocivă (peste 44 °C), presiune mecanică intensă sau mediatori chimici ai inflamaţiei cum ar fi bradikinina (BK), serotonina (5-HT) şi concentraţia crescută de ioni de hidrogen (cit. 20, 21). Un subset de

fibre C numite fibre „tăcute" („*silent" fibres*) au fost descrise ca fiind aparent insensibile la stimuli mecanici, deşi unele au fost prezentate ca fiind chemosensibile (putând dezvolta un răspuns la stimuli mecanici după expunerea la mediatori inflamatori) (cit. 20, 21).

În prezenţa inflamaţiei nociceptorii devin sensibilizaţi, astfel încât activarea lor este produsă de stimuli care, anterior, nu au avut o intensitate suficientă pentru a produce activarea. În acelaşi timp, un stimul anterior nociv va produce o şi mai mare senzaţie de durere (cit. 20, 21).

Fenomenele electrofiziologice ale acestui răspuns algezic modificat includ o scădere a pragului pentru activarea nociceptorilor, creşterea activităţii electrice spontane şi o creştere a frecvenţei de descărcare după un stimul de intensitate peste prag.

S-a dovedit că diferite clase de nociceptori prezintă un prag scăzut de activare la nivelul focarului inflamator, precum şi după injectarea pe diverse căi (intradermic, intrarticular, intraarterial) a mediatorilor proinflamatori (20, 21).

Activitatea crescută la nivelul neuronului aferent primar contribuie, de asemenea, la inflamaţie (cit. 21). Neurotransmiţători, inclusiv substanţa P şi peptida legată de gena calcitoninei (CGRP), pot fi eliberaţi din terminaţiile periferice ale fibrelor nociceptive aferente primare şi exercită efecte proinflamatoare în *ţesuturile periferice* (cit. 21). Acest fenomen de feedback pozitiv este cunoscut sub numele de *inflamaţie neurogenă* (cit. 21).

Activitatea în fibrele aferente nociceptive cu diametru mare poate contribui, de asemenea, la generarea durerii din inflamaţie. De exemplu, în aşa-numita hiperalgezie secundară şi în stări algice cronice, stimulii veniţi prin fibrele aferente cu diametru mic şi ajunşi la nivelul măduvei spinării generează durere, produsă prin stimularea fibrelor cu diametru mare din aria de sensibilizare (12) (cit. 21). În continuare, hiperalgezia din inflamaţie poate implica o modificare fenotipică în anumiţi neuroni senzoriali primari mielinizaţi care îi face să manifeste caracteristici de nociceptori nemielinizaţi (cit. 21).

Variate tehnici s-au dovedit utile în studierea mecanismelor prin care mediatori proinflamatori scad pragul nociceptiv şi produc durerea din inflamaţie. Tehnica microneurografică de obţinere a înregistrărilor din fibre nervoase la persoane în stare de trezire a permis corelaţia directă între descărcările provenind din aceşti nociceptori şi durerea acuzată de subiecţi, dar este limitată din considerente practice. În locul acesteia, tehnici comportamentale utilizând teste urmărind reflexe nociceptive şi înregistrări electrofiziologice de la fibre nervoase izolate (teste pe animale de laborator) au fost larg utilizate în studiul mecanismelor fundamentale ale durerii din inflamaţie (cit. 20, 21). La acestea se adaugă metodele moderne clinice neinvazive (de exemplu, tomografia de emisie de pozitroni, PET), din cadrul efortului de investigare a mecanismelor cerebrale implicate în durerea produsă de inflamaţie (16).

4.5. Rolul mediatorilor proinflamatori în modificarea senzaţiei de durere

După descoperirea primului mediator proinflamator cu proprietăţi hiperalgeziante, bradikinina, cercetări ulterioare au căutat să descifreze acţiunea acesteia la nivel de receptor şi legătura kininelor cu procesul inflamator şi hiperalgezia (26, 27) (fig. 1) (26).

Scanned with OKEN Scanner

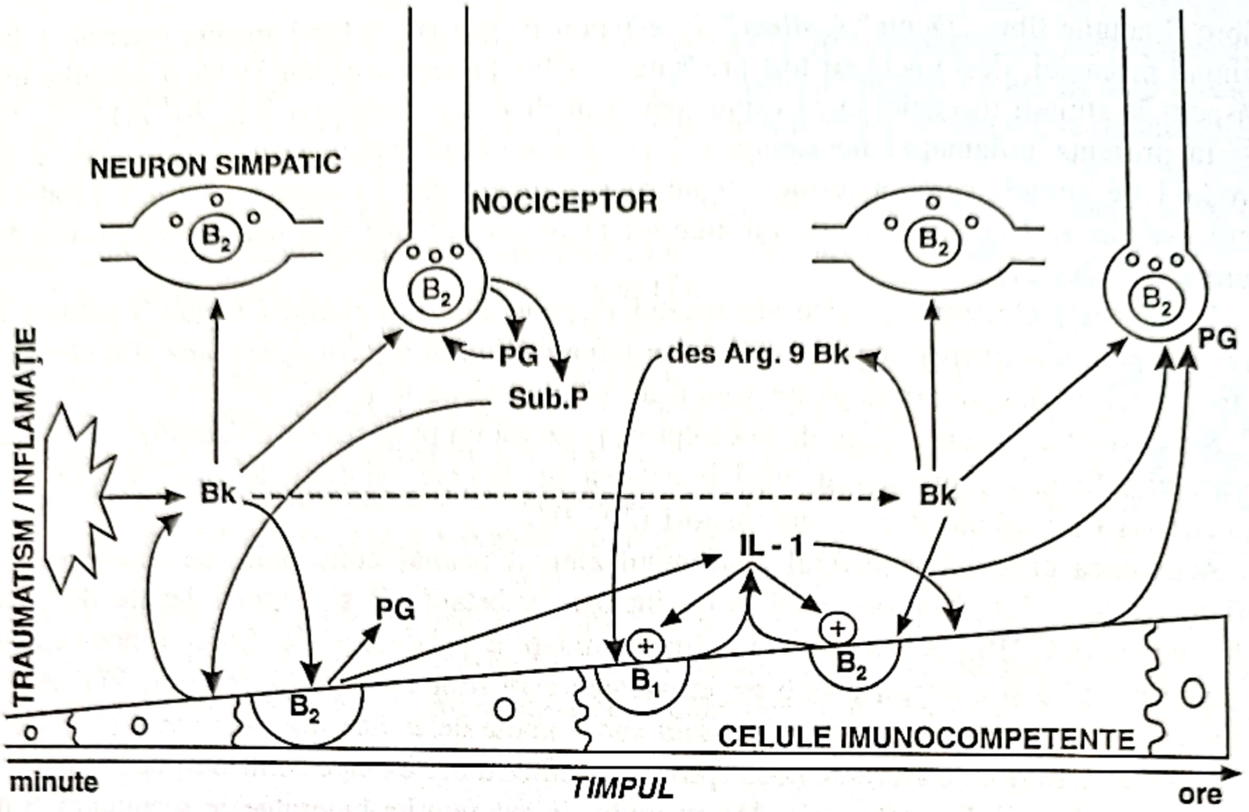


Figura 1. *Schema privind rolul kininelor în durerea de origine inflamatoare (26)*
După traumatismul direct sau inflamaţie urmează o rapidă producere de bradikinină (sau kalidină) din precursori în plasmă sau ţesuturi.
Bradikinina (BK) acţionează apoi direct asupra terminaţiilor nociceptive, determinând depolarizarea şi ducând la durere, producând de asemenea şi sensibilizare. BK acţionează şi asupra altor tipuri de ţesuturi, în special asupra celulelor imunocompetente, producând eliberarea altor mediatori proinflamatori cum ar fi prostaglandine (PG) şi interleukina 1 – beta (IL-1). O dată cu producerea continuă de BK există şi o metabolizare a acesteia pentru a forma des Arg. 9 BK. Interleukina 1 – beta şi alte citokine induc expresia receptorului B_1 în ţesuturile neuronale care, atunci când este activat de des Arg. 9 BK, duce la producerea ulterioară de mediatori proinflamatori, contribuind la menţinerea stării de hiperalgezie. În plus, alte substanţe, cum ar fi substanţa P (Sub. P), sunt eliberate din terminaţiile nervoase de BK, şi acestea, direct sau indirect, duc la o sensibilizare ulterioară sau/şi la o activare a terminaţiilor nociceptive. BK poate acţiona şi asupra terminaţiilor nervoase simpatice, producând vasodilataţie şi contribuind la procesul inflamator.

Dintre multitudinea de mediatori identificaţi ca fiind algezianţi şi/sau hiperalgezianţi se crede că unii acţionează direct asupra nociceptorului, în timp ce alţii ar produce hiperalgezie indirect, acţionând mai întâi asupra altor celule cum ar fi neuronul simpatic (fibra post-ganglionară) sau leucocitul polimorfonuclear neutrofil (fig. 2) (21).

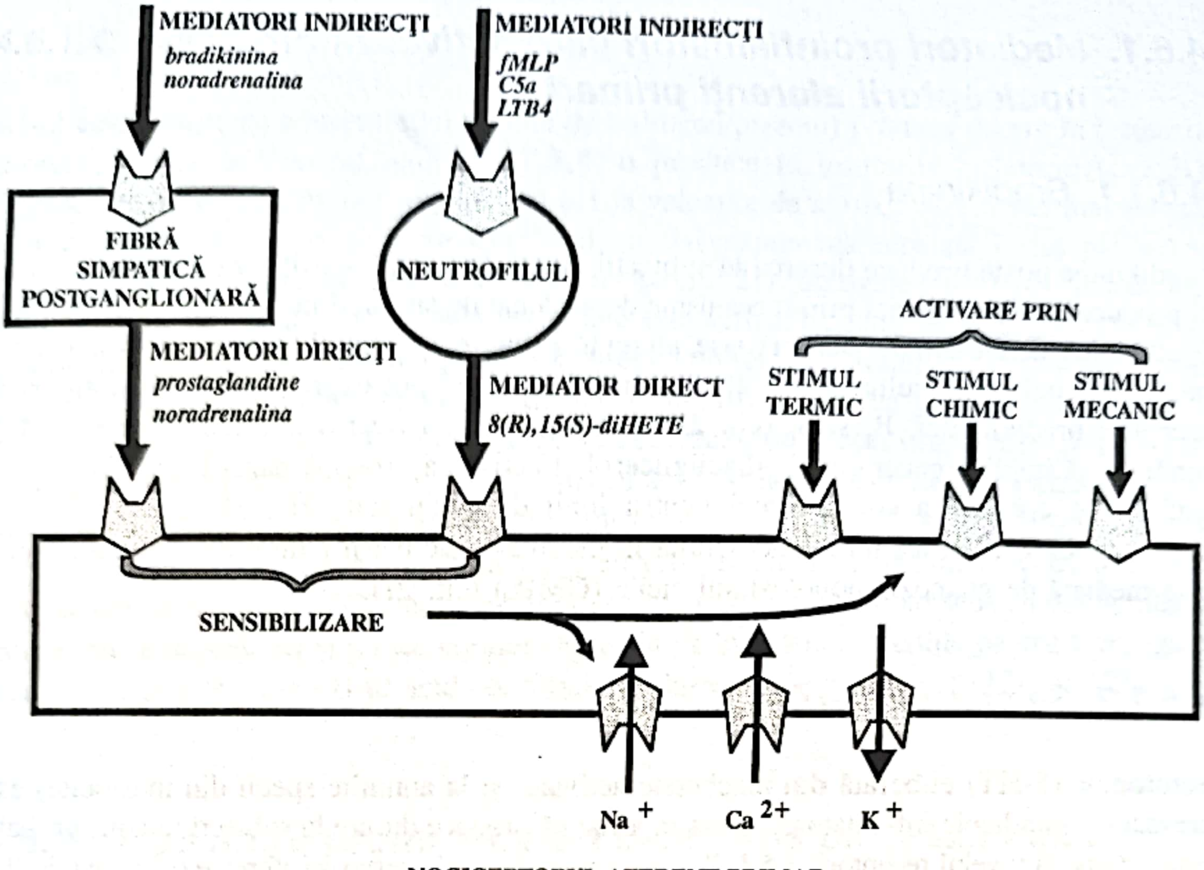


Figura 2. *Mecanisme directe sau indirecte prin care mediatorii proinflamatori sensibilizează nociceptorii aferenţi primari (20, 21)*
Se crede că unii mediatori proinflamatori acţionează direct asupra nociceptorilor aferenţi primari care prezintă sensibilizare la stimularea calorică, mecanică sau chimică. Nociceptorul aferent primar poate fi de asemenea sensibilizat indirect prin alţi mediatori proinflamatori care acţionează mai întâi asupra neutrofilelor sau asupra terminaţiei neuronului ganglionar simpatic. Acţiunea directă este caracterizată printr-o foarte scurtă perioadă de latenţă a hiperalgeziei, persistenţă după eliminarea ţintelor indirecte cunoscute şi confirmarea prin acţiunea asupra nociceptorilor în culturi de celule.

4.6. Acţiunea directă a mediatorilor proinflamatori asupra nociceptorilor aferenţi primari

Mediatorii proinflamatori acţionează asupra nociceptorilor aferenţi primari care produc durere fie inducând o activitate la nivelul acestora (activare), fie amplificând răspunsurile nociceptive *evocate* prin alţi stimuli (sensibilizare) (21). Acţiunea directă a unui mediator inflamator hiperalgezic asupra nociceptorilor aferenţi primari poate fi sugerată prin experimente *in vivo* arătând o latenţă scurtă a instalării hiperalgeziei indusă prin injectarea unui mediator şi prin insensibilitatea unei astfel de hiperalgezii la eliminarea căilor indirecte cunoscute (cit. 21). Dovada cea mai evidentă că un mediator poate acţiona direct asupra neuronilor senzitivi este obţinută prin demonstrarea *in vitro* că acesta activează sau sensibilizează neuronii senzitivi în cultură. Aceşti nociceptori pot fi identificaţi *in vitro* prin faptul că exprimă o varietate de proprietăţi caracteristice nociceptorilor *in vivo* (cit. 21).

4.6.1. Mediatori proinflamatori care activează direct nociceptorii aferenţi primari

4.6.1.1. Bradikinina

Bradikinina poate produce durerea la subiecţii umani (pe lângă sensibilizarea nociceptorilor şi producerea hiperalgeziei prin mecanisme dependente de sistemul nervos simpatic) (cit. 21). Bradikinina activează fibrele nervoase aferente primare *in vivo* şi *in vitro* şi excită direct neuronii senzitivi în cultură (cit. 21). Neuronii senzitivi pot exprima ambele subtipuri de receptori bradikininici, B_1 şi B_2 (cit. 21). S-a sugerat că activarea nociceptorilor indusă de bradikinină implică generarea de diacilglicerol şi activarea proteinkinazei C (PKC), ducând astfel la o creştere a conductanţei pentru ionii de sodiu (cit. 21). Dovezi mai recente sugerează că PKC joacă un rol neesenţial în modularea activării induse de bradikinină care este mediată de guanozinmonofosfatul ciclic (GMPc) (cit. 21).

4.6.1.2. Serotonina (5-HT)

Serotonina (5-HT) eliberată din plachetele activate (şi la anumite specii din mastocite) este crescută în exudatele inflamatoare şi s-a raportat că produce durere la subiecţi umani, probabil prin acţiune la nivelul receptorilor 5-HT_3 care activează fibrele nervoase aferente primare (cit. 21).

Serotonina este implicată în patogenia migrenei şi a altor dureri inflamatoare cronice (cit. 21). Deşi neuronii ganglionari spinali pot exprima nouă subtipuri de receptori 5-HT, rolul potenţial al multora dintre aceştia în nocicepţie rămâne să fie elucidat (cit. 21).

4.6.1.3. Aminoacizi excitatori

Glutamatul este prezent la nivelul focarelor inflamatorii periferice şi activarea receptorilor periferici pentru glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) şi non-NMDA, contribuie la hiperalgezia inflamatoare. Injectarea glutamatului la nivelul pielii produce hiperalgezia la stimulare mecanică sau termică.

Glutamatul poate produce durere, în parte prin exacerbarea procesului inflamator din cauza acţiunilor asupra celulelor nesenzoriale (inclusiv fibrele simpatice postganglionare). El acţionează, de asemenea, asupra nociceptorilor aferenţi primari, deoarece aceste fibre senzitive exprimă receptorii glutamat (NMDA, kainat şi metabotropic) şi sunt activate de glutamat *in vitro* (cit. 21). Deşi în cadrul inflamaţiei glutamatul este produs de o varietate de celule non-neuronale (inclusiv macrofage), el este de asemenea eliberat de fibrele nervoase aferente primare însele şi această sursă de glutamat este crescută în inflamaţie. Apare astfel posibilitatea ca, în ţesuturile inflamate, glutamatul să acţioneze asupra autoreceptorilor de pe terminaţiile nervoase aferente primare, producând astfel o creştere a excitabilităţii nociceptorului (de tip feedback pozitiv) (cit. 21). Aceasta ar fi similară cu acţiunea pre-sinaptică a glutamatului asupra terminaţiilor aferente primare de la nivel medular, care contribuie, se spune, la sensibilizarea circuitelor senzoriale spinale mediată prin aminoacizi excitatori (cit. 21).

Scanned with OKEN Scanner

4.6.1.4. Ionii de hidrogen

pH-ul acid (creşterea concentraţiei de ioni de hidrogen/protoni) produce durere în ţesuturile normale, iar un pH scăzut, cum ar fi 5,4, o produce în ţesuturile inflamate (cit. 21). Expunerea nociceptorilor la soluţii cu un pH la valoarea de aproximativ 6 sau mai scăzută activează o subpopulaţie de fibre C şi A-delta, iar expunerea repetată la un pH scăzut produce o sensibilizare la stimularea mecanică (cit. 21). Activarea prin pH scăzut este mediată printr-un canal cationic neselectiv care este activat de ionii de hidrogen. Deoarece factorul de creştere nervoasă (NGF) reglează curentul protonic la nivelul neuronilor ganglionari spinali, acest factor produs în inflamaţie poate amplifica durerea produsă de acidoză în ţesuturile inflamate (cit. 21). Dovezi recente sugerează un mecanism alternativ prin care ionii de hidrogen pot activa nociceptorii : pH-ul acid creează posibilitatea ca un amestec de alţi mediatori proinflamatori să activeze receptorii pentru capsaicină de pe neuronii senzitivi (cit. 21). Recenta clonare a canalului ionic specific sensibil la mediul acid de la nivelul ganglionului spinal (DRASIC) (un membru al canalelor de sodiu amiloid-sensibil din familia de canale ionice degenerin) şi a receptorului capsaicin va impulsiona studiile pentru investigarea mecanismului prin care pH-ul acid contribuie la durerea din inflamaţie (17) (cit. 21).

4.6.2. Mediatorii proinflamatori care sensibilizează direct nociceptorii aferenţi primari

4.6.2.1. Prostaglandinele

Prostaglandinele sunt considerate agenţi sensibilizanţi prototip. Administrarea lor nu produce durere francă, deşi ele scad pragul nociceptiv în testele comportamentale pe animale şi produc sensibilizare dureroasă la subiecţi umani (cit. 20, 21). Studii recente au arătat că sensibilizarea fibrelor nervoase senzitive mediată prin receptorii prostanoizi reprezintă un fenomen-cheie în generarea hiperalgeziei (fig. 3) (6).

În studii electrofiziologice la animale, prostaglandina E_2 (PGE_2) sensibilizează aferenţele somatice şi viscerale cu prag înalt de activare, atunci când este administrată sistemic sau când este injectată direct în câmpul receptor al unui nociceptor aferent primar (cit. 20, 21).

Instalarea rapidă a hiperalgeziei după injectarea intradermică a metaboliţilor acidului arahidonic şi persistenţa acesteia după eliminarea celulelor inflamatoare sau a neuronului ganglionar simpatic (fibra postganglionară) sugerează o acţiune directă asupra aferenţei primare (cit. 21).

Dovada cea mai convingătoare că prostaglandinele acţionează direct asupra nociceptorului aferent primar (şi nu necesită celule intermediare) rezultă din studiile *in vitro*. Înregistrările electrofiziologice prin metoda „patch clamp" asupra neuronilor izolaţi din ganglionul spinal care exprimă proprietăţi nociceptive demonstrează că prostaglandina E_2 (PGE_2) şi prostaglandina I_2 (PGI_2, prostaciclina) cresc excitabilitatea electrică a neuronilor senzitivi (cit. 21).

Scanned with OKEN Scanner

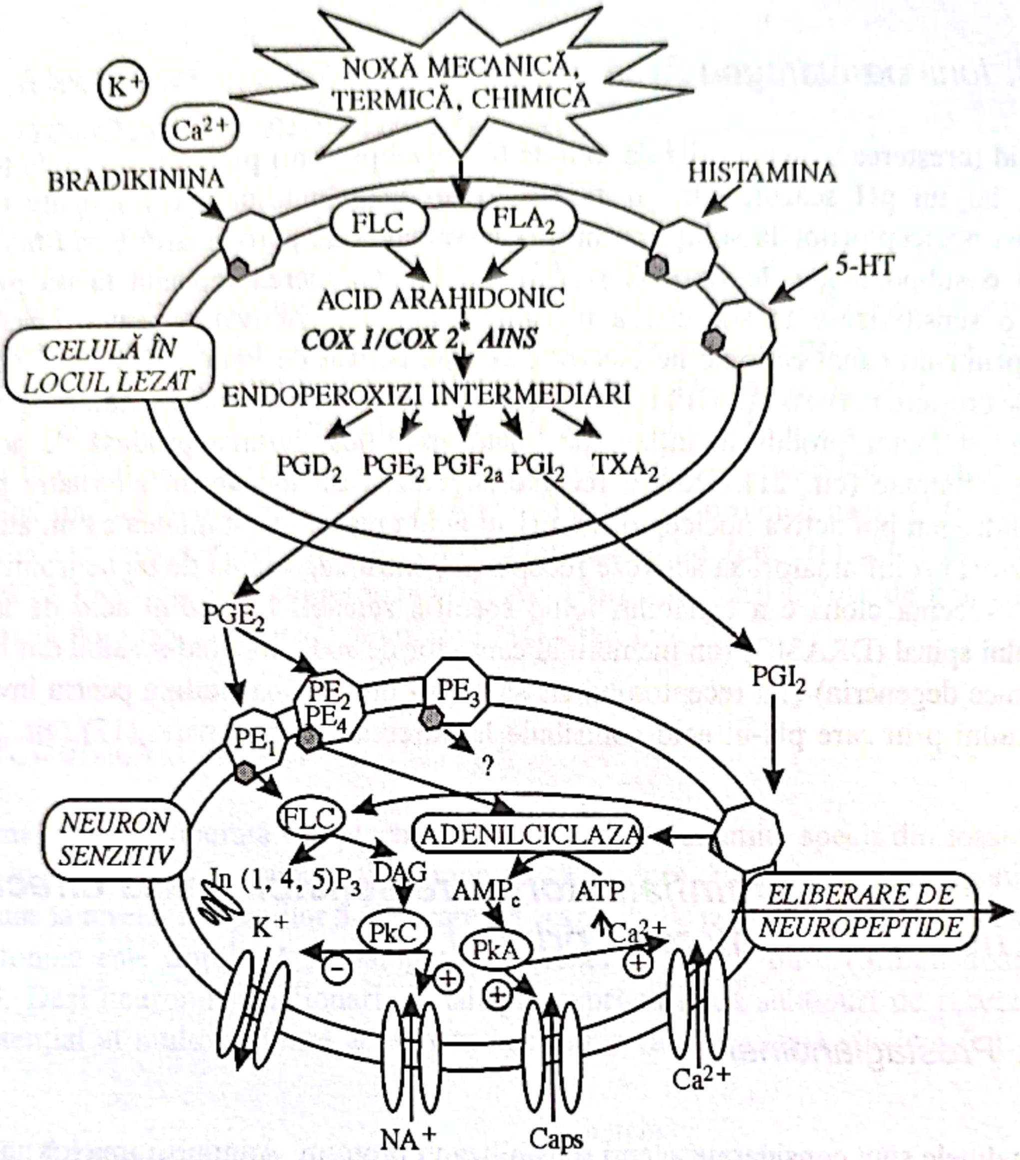


Figura 3. *Schemă privind cuplarea receptorilor prostanoizi PI și PE cu sistemele de mesageri secunzi având drept rezultat modularea canalelor ionice din neuronii senzitivi (6)*
În răspuns la lezare, prostanoizii, în special PGE_2 și PGI_2, sunt generați prin metabolizarea acidului arahidonic, mediată prin ciclooxigenaza-1 (COX-1) sau ciclooxigenaza-2 (COX-2). PGE_2 și PGI_2 acționează asupra receptorilor prostanoizi E (EP) (subtipurile PE_1, PE_2, PE_3 și PE_4), respectiv asupra receptorului prostanoid I (PI) de pe neuronii senzitivi apropiați. Activarea acestora stimulează adenilciclaza și/sau fosfolipaza C (FLC) și, în consecință, proteinkinazele AMPc dependente A (PKA) și C (PKC). Activarea acestor proteinkinaze are ca rezultat modularea canalelor ionice voltaj sau ligand-dependente, incluzând suprimarea curenților de ieșire a K^+ și potențarea curenților de intrare de Na^+ (tetradoxin-rezistent), de Ca^{2+} și cei produși de capsaicină (Caps). Aceste fenomene duc la o creștere a descărcărilor repetitive și a calciului citozolic și, prin aceasta, la o creștere a potențialului de acțiune propagat antidromic și la o eliberare locală de neurotransmițător.
[In (1, 4, 5) P_3 : inozitotrifosfat ; DAG : diacilglicerol ; AINS : antiinflamatoare nesteroidiene]

Prostaglandinele nu sunt stocate ; sinteza lor *de novo* (din acidul arahidonic eliberat din fosfolipidele membranare) este stimulată ca răspuns la un mediator proinflamator sau o traumă (agresiune). Acidul arahidonic liber este metabolizat la prostanoizi pe calea ciclo-oxigenazei (COX) sau la leucotriene pe calea lipooxigenazei (LOX) (cit. 20, 21) (fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

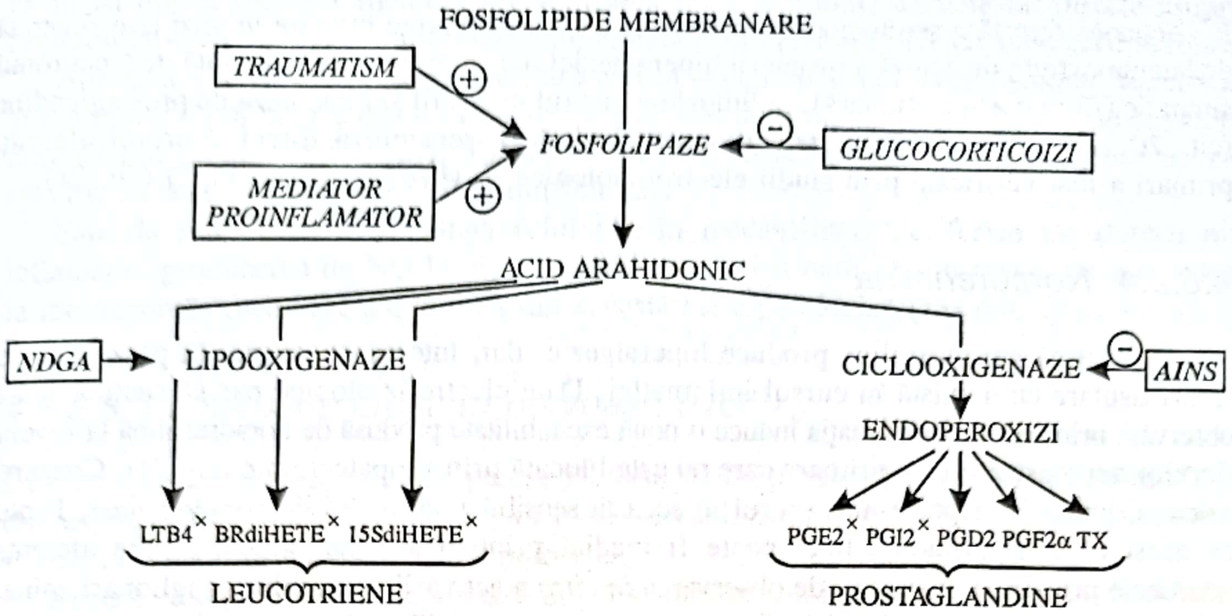


Figura 4. *„Cascada acidului arahidonic" pentru producerea prostaglandinelor și a leucotrienelor hiperalgeziante după activarea fosfolipidelor membranare prin traumatism sau mediatori proinflamatori (20)*
Cascada poate fi modulată în diferite puncte prin glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și acidul nordihidroguaiaretic (NDGA).
Metaboliții care s-au dovedit a fi hiperalgezici sunt marcați prin asterisc. [LTB_4 : leucotriena B_4; 8(R), 15(S)-di HETE : acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic ; PGE_2 : Prostaglandina I_2, prostaciclina ; PGD_2 : prostaglandina D_2 ; PGF_{2alfa} : prostaglandina F_2 alfa ; TX : tromboxan]

S-a găsit că prostaglandina E_2 (PGE_2) și prostaglandina I_2 (PGI_2) (prostaciclina) mediază direct hiperalgezia la bradikinină și, respectiv, noradrenalină. Acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic s-a găsit că mediază hiperalgezia la leucotriena B_4 (LTB_4), neutrofil-dependentă. Prostaglandina $F_{2\,alfa}$ ($PGF_{2\,alfa}$), prostaglandina D_2 (PGD_2), acidul 12(S) hidroxiheptadecatrienoic și tromboxanul B_2 (TXB_2) par a nu fi hiperalgezianți (deși există o raportare despre hiperalgezia indusă prin prostaglandina D_2) (cit. 20, 21).

Proprietățile analgezice ale acidului acetilsalicilic (aspirinei), indometacinei și ale altor analgezice antiinflamatoare nesteroidiene care inhibă calea ciclooxigenazei subliniază importanța clinică deosebită a hiperalgeziei prostaglandinice (8, 20, 21, 31).

4.6.2.2. Acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic

Mediatorul hiperalgeziei neutrofil-dependente a leucotrienei B_4 (descrisă mai sus) pare a acționa direct la nivelul unui receptor de pe nociceptorul aferent primar. Acest efect este antagonizat de stereoizomerul 8(S), 15(S)-dihidroxiarahidonic și, prin urmare, nu este mediat prin intermediul receptorilor prostaglandinici (cit. 20, 21).

4.6.2.3. Serotonina (5-HT)

Pe lângă activarea fibrelor nervoase aferente primare prin intermediul receptorilor $5\text{-}HT_3$, serotonina produce o hiperalgezie la stimulare mecanică acționând la nivelul unor receptori diferiți la nivel periferic, cel mai probabil la nivelul subtipului $5\text{-}HT_{1A}$ (cu posibile contribuții ale subtipurilor $5\text{-}HT_{1C}$ și $5\text{-}HT_7$) (cit. 21).

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea directă a serotoninei asupra fibrei nervoase aferente primare *in vivo* este sugerată de latenţa extrem de scurtă a instalării hiperalgeziei, ca şi de independenţa faţă de : neuronul simpatic (fibra postganglionară), polimorfonuclearul neutrofil şi biosinteza de prostaglandine (cit. 20, 21). Această proprietate a serotoninei de a sensibiliza direct neuronii aferenţi primari a fost verificată prin studii electrofiziologice *in vitro* („patch clamp") (cit. 21).

4.6.2.4. Noradrenalina

S-a raportat că noradrenalina produce hiperalgezie, dar, interesant, numai în prezenţa unei lezări tisulare cum există în cursul inflamaţiei. Date electrofiziologice par să susţină aceste observaţii prin aceea că inflamaţia induce o nouă excitabilitate produsă de noradrenalină la nivelul fibrelor nervoase aferente primare care nu este blocată prin simpatectomie (cit. 21). Creşterea calciului intracelular poate juca un rol în această sensibilizare indusă de noradrenalină. Faptul că acest efect al noradrenalinei poate fi mediat printr-o acţiune directă asupra aferenţei neuronale primare este sugerat de observarea *in vitro* a activării neuronilor ganglionari spinali prin lezare şi noradrenalină (cit. 21). Implicarea potenţială a altor catecolamine, inclusiv adrenalina, în durerea din inflamaţie rămâne să fie stabilită prin cercetări ulterioare.

4.6.2.5. Adenozina

Adenozina, care este generată în cantităţi mari în timpul hipoxiei tisulare inflamatoare, s-a dovedit că activează fibrele aferente nemielinizate producând durere la subiecţi umani şi declanşând comportament nociceptiv la animale. În afară de activarea nociceptorilor, adenozina induce hiperalgezie, mediată de receptorii adenozinici A_2 (aparent localizaţi pe neuronul aferent primar) (cit. 20, 21). Un argument consistent în sprijinul rolului acestor receptori adenozinici A_2 este că şoarecii lipsiţi de receptorii A_{2A} manifestă hipoalgezie (cit. 21). În contrast, acţiunea adenozinei la nivelul receptorilor A_1 la nivel periferic are efect antihiperalgezic (antalgic) (cit. 21).

4.6.2.6. ATP (adenozin 5'-trifosfatul)

Descoperirea că receptorii pentru adenozin 5'-trifosfat (ATP), P2X sunt exprimaţi la nivelul neuronilor şi a terminaţiilor nervoase senzitive ale unei subpopulaţii de neuroni ganglionari spinali (cu diametru mic) a stimulat interesul privind contribuţia potenţială a acestora la nocicepţie (cit. 21). S-a găsit că ATP produce durere şi amplifică nocicepţia în testul la formalină (cit. 21).

4.6.2.7. Oxidul nitric (NO)

Oxidul nitric (NO) şi alte specii reactive ale oxigenului sunt produse de o varietate de tipuri de celule în ţesuturile periferice în timpul stresului oxidativ din inflamaţie. Se pare că NO exercită efecte periferice pro-nociceptive (cit. 21). De exemplu, administrarea periferică de precursori de NO produce durere şi hiperalgezie la animale şi subiecţi umani (cit. 21), iar inhibarea enzimei NO sintaza la nivelul ţesuturilor periferice poate reduce în mod specific durerea din inflamaţie (cit. 21). Deoarece NO produs la nivelul neuronilor senzitivi acţionează

ca un al doilea mesager mediind sensibilizarea nociceptorului, efectele lui directe asupra excitabilităţii acestuia sunt prezentate în continuare în capitolul privind mesagerii secunzi.

Alte specii reactive ale oxigenului fără activat – cum ar fi peroxidul, anionul superoxid şi hidroxilul – pot induce o stare inflamatoare algică, iar terapia antioxidantă poate ameliora durerea din inflamaţie (cit. 21). Totuşi, aceşti radicali ai oxigenului nu par a juca un rol specific în sensibilizarea nociceptorului (cit. 21).

Este de remarcat că, pe lângă rolul său în mecanismele periferice ale durerii din inflamaţie, producerea de NO la nivelul măduvei spinării pare să contribuie, de asemenea, la mecanismele medulare ale durerii din această stare patologică (13) (cit. 21).

4.6.2.8. Factorul de creştere nervoasă (NGF)

Deşi receptorul cu mare afinitate pentru factorul de creştere nervoasă (NGF) denumit $T_{rk}A$ este exprimat de nociceptorii aferenţi primari, sensibilizarea directă a neuronilor ganglionari spinali *in vitro* prin NGF nu a fost raportată.

Se pare, totuşi, că NGF acţionează direct asupra neuronilor aferenţi primari modificând modul de expresie genică a ARNm codificând o mare varietate de peptide care pot afecta excitabilitatea acestora, incluzând, de exemplu, receptorii bradikininici, canalele de sodiu, de calciu, NO sintaza şi factorul neurotrofic cerebral (BDNF) (cit. 21). O astfel de modificare a expresiei genice poate contribui la hiperalgezia din inflamaţie (cit. 21).

O varietate de observaţii sugerează că inflamaţia periferică induce în mod specific creşterea exprimării genice mediată de NGF a: peptidei legate de gena calcitoninei, BDNF, proteina 43 asociată creşterii şi preprotahikinina, receptorul pentru capsaicină şi a factorilor de transcripţie Oct-2 şi AP-2 în neuronii ganglionari spinali (cit. 21).

4.7. Efectele indirecte ale mediatorilor proinflamatori asupra nociceptorilor prin intermediul altor tipuri de celule

4.7.1. Hiperalgezia dependentă de neuronul simpatic

În timp ce activitatea în sistemul nervos simpatic produce rar sau nu produce durere în condiţii fiziologice, după leziuni tisulare sau nervoase activitatea nociceptorilor poate fi modulată prin catecolamine. Acest fenomen poate juca un rol important în dezvoltarea unor sindroame algice incluzând distrofia reflexă simpatică, cauzalgia şi anumite tipuri de migrenă (cit. 20, 21). S-a demonstrat că anumiţi mediatori proinflamatori necesită prezenţa terminaţiei neuronului simpatic (fibra postganglionară) pentru a-şi exprima pe deplin capacitatea de a produce hiperalgezie.

4.7.1.1. Bradikinina

Bradikinina este un nonapeptid clivat din alfa-2-globuline plasmatice de către kalicreinele circulante în plasmă şi activate la locul leziunii tisulare (fig. 5) (20, 21).

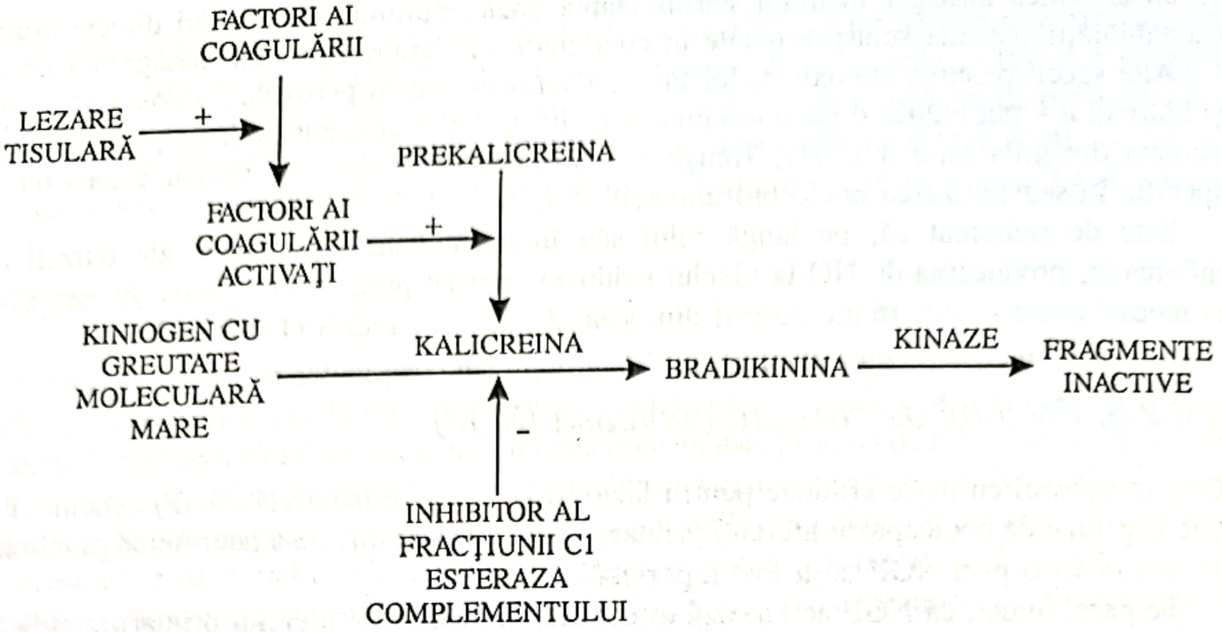


Figura 5. *Eliberarea bradikininei după lezarea tisulară (20)*
O serie de etape au loc după lezarea tisulară, ducând la eliberarea mediatorului proinflamator bradikinina, care este atât un activator al nociceptorului aferent primar, cât şi un sensibilizant al acestuia.
Factorii coagulanţi circulanţi, o alfa-2-globulină (kininogenul cu greutate moleculară mare) şi enzime activate (kalicreine) sunt implicate în aceasta. Bradikinina este rapid inactivată de kinaze prezente la locul inflamaţiei. Producerea de bradikinină poate fi inhibată, de asemenea, de substanţe endogene (exemplu : inhibitorul fracţiunii C1 esteraza complementului).

Bradikinina s-a găsit a fi prezentă în concentraţii relativ ridicate în focarele inflamatoare. În plus faţă de activitatea algezică a bradikininei, aceasta sensibilizează, de asemenea, nociceptorii producând hiperalgezie şi scade pragul nociceptiv în studii comportamentale pe animal (cit. 20, 21).

Sensibilizarea la stimulare mecanică sau termică pare că utilizează două mecanisme diferite. Sensibilizarea indusă de bradikinină a neuronilor aferenţi primari şi hiperalgezia la stimulare mecanică s-a arătat că depinde de producerea de prostaglandine pe calea fosfolipazei A_2 la nivelul neuronilor simpatici postganglionari (fig. 6). În contrast, sensibilizarea la stimul termic prin bradikinină, care depinde, de asemenea, de biosinteza de prostaglandine, nu este afectată de simpatectomia chirurgicală (cit. 21).

La şobolani normali, administrarea de bradikinină induce hiperalgezie prin acţiune asupra receptorilor *bradikininici* B_2. Dovezi recente sugerează că în cadrul inflamaţiei cronice, hiperalgezia indusă prin bradikinină este mediată prin ambele subtipuri de receptori (B_1 şi B_2) (cit. 21). Astfel, stările inflamatoare prelungite pot aparent să inducă un nou mecanism de hiperalgezie dependent de receptorii bradikininici B_2.

4.7.1.2. Noradrenalina

Simpatectomia atenuează hiperalgezia indusă prin noradrenalină şi s-a emis ipoteza că noradrenalina acţionează asupra neuronului simpatic (fibra postganglionară) pentru a stimula producerea de prostaglandine hiperalgeziante (cit. 21). Un argument în sprijinul acestei idei este observaţia clinică în legătură cu faptul că aplicarea cutanată de noradrenalină (prin iontoforeză) poate agrava durerea la pacienţi cu sindroame algice întreţinute prin mecanism

Scanned with OKEN Scanner

simpatic. Hiperalgezia la stimulare mecanică indusă de noradrenalină la şobolan pare a depinde de producerea de prostaglandină I_2 pe calea fosfolipazei C în neuronii simpatici (fibra postganglionară) (cit. 21) (fig. 6).

Studii anterioare privind neuroame induse experimental au sugerat că noradrenalina a produs hiperalgezie prin procesul de „up regulation" al receptorilor alfa-adrenergici la nivelul nociceptorilor aferenţi primari lezaţi, dar acest fenomen şi legătura lui cu mecanismele nociceptive rămâne să fie demonstrată (20, 21).

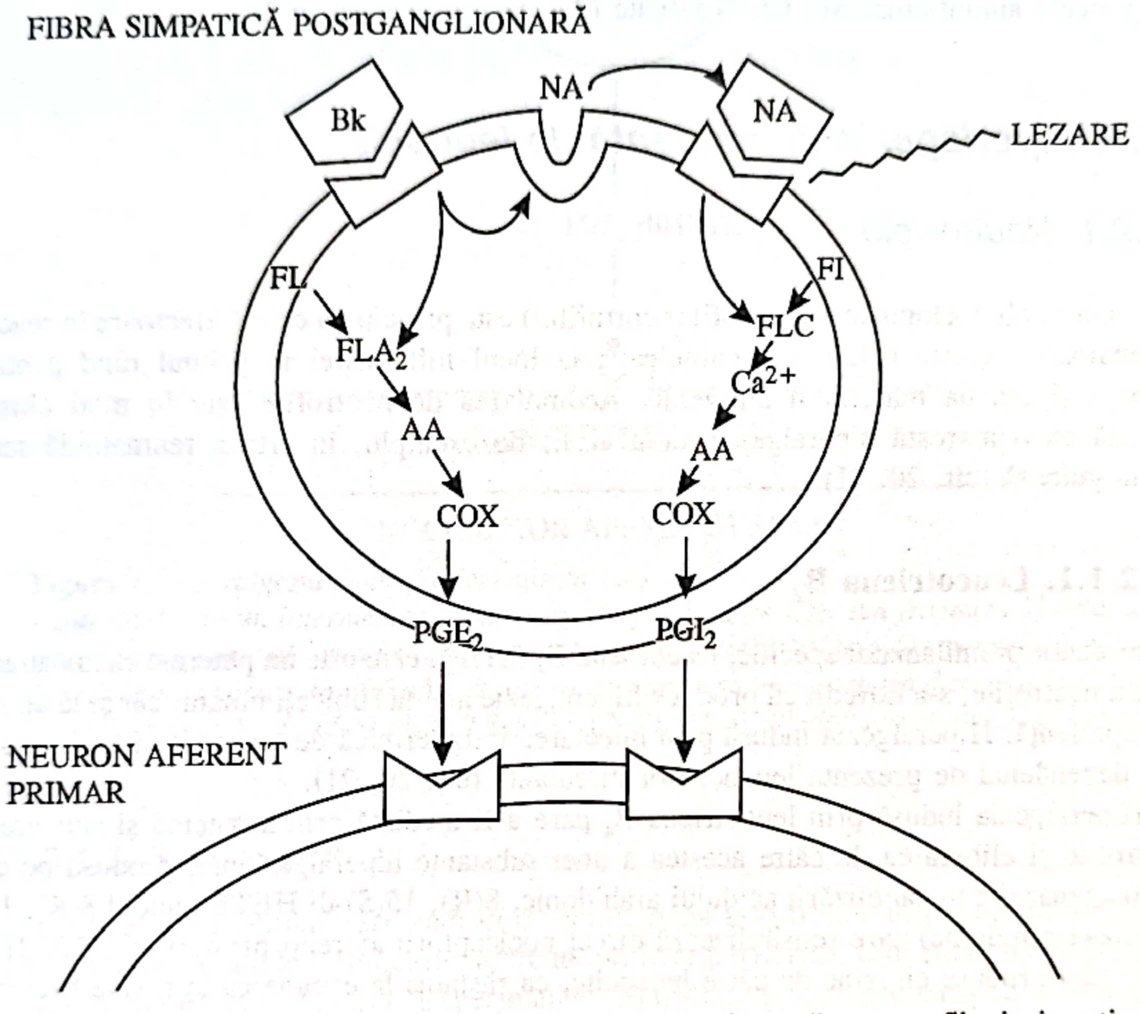


Figura 6. *Bradikinina (BK) şi noradrenalina (NA) acţionează asupra fibrei simpatice postganglionare pentru a produce hiperalgezie (20)*
Hiperalgezia este indirectă, fiind mediată prin prostaglandina E_2 (PGE_2) implicând căi metabolice diferite. În timp ce hiperalgezia se produce în ţesuturi normale, hiperalgezia noradrenalinică se produce numai în prezenţa lezării tisulare. Terminaţia neuronală simpatică postganglionară însăşi este o sursă de noradrenalină.
(FL : fosfolipid ; FI : fosfatidilinozitol ; FLA_2 : fosfolipaza A_2 ; FLC : fosfolipază C ; AA : acid arahidonic ; COX : ciclooxigenază).

4.7.1.3. Factorul de creştere nervoasă (NGF)

Nivelurile de NGF sunt crescute în focarele inflamatoare (cit. 21). Producerea de NGF este indusă de mediatorul proinflamator interleukina 1-beta (IL-1 beta), care poate fi stimulată de factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa). Argumente consistente pentru contribuţia NGF la durerea din inflamaţie sunt faptul că administrarea acestuia produce hiperalgezie şi

antagonizarea acţiunii NGF reduce hiperalgezia (cit. 21). NGF poate sensibiliza fibrele aferente primare. Acest efect este mediat, cel puţin în parte, prin neuronii simpatici (fibra postganglionară). În mod specific, hiperalgezia la stimul termic indusă prin injectarea intradermică de NGF necesită, în parte, neuroni simpatici (fibra postganglionară) (cit. 21). Inducerea hiperalgeziei la stimul mecanic prin NGF şi un stimul inflamator implică o contribuţie pasageră a neuronilor simpatici (cit. 21). Aceste acţiuni ale NGF sunt de o importanţă particulară, deoarece par a fi refractare la o medicaţie analgezică principală, analgezicele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (3).

4.7.2. Hiperlagezia dependentă de leucocit

4.7.2.1. Neutrofilele

Leucocitul polimorfonuclear neutrofil (neutrofilul) este principala celulă efectoare în reacţiile inflamatoare. Aceste celule se acumulează la locul inflamaţiei în primul rând pentru a distruge şi evacua materialul antigenic. Acumularea de neutrofile este în mod obişnuit asociată cu o marcată hiperalgezie, cum ar fi, de exemplu, în artrita reumatoidă sau în artrita gutoasă (cit. 20, 21).

4.7.2.1.1. Leucotriena B_4

Un mediator proinflamator specific, leucotriena B_4 (LTB_4), care este un puternic chemoatractant pentru neutrofile, s-a dovedit că produce hiperalgezie atât la subiecţi umani, cât şi la animale de experienţă. Hiperalgezia indusă prin injectarea intradermică de leucotrienă B_4 la şobolan este dependentă de prezenţa leucocitelor circulante (cit. 20, 21).

Hiperalgezia indusă prin leucotriena B_4 pare a fi mediată prin atragerea şi activarea de neutrofile şi eliberarea de către acestea a unei substanţe hiperalgeziante, produsă pe calea lipooxigenazei a metabolizării acidului arahidonic, 8(R), 15(S)-di HETE (acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic) care sensibilizează direct nociceptorii aferenţi primari (cit. 20, 21). În plus, sunt produse citokine de către leucocite, ca răspuns la expunerea la toxine bacteriene sau la mediatori proinflamatori (cit. 21). Astfel, citokine ca interleukina 1-beta (IL-1 beta) şi interleukina 1-alfa (IL-1 alfa) produc hiperalgezie, deşi IL-1 beta este de o mie de ori mai puternică (cit. 21). Ca şi bradikinina şi noradrenalina, IL-1 s-a dovedit că induce producerea de prostaglandine din seria E în celulele non-neuronale, iar hiperalgezia prin IL-1 este probabil mediată prin prostaglandine. S-a găsit, de asemenea, că interleukina-8 (IL-8) produce o hiperalgezie dependentă de simpatic care nu pare a fi mediată prin prostaglandine (cit. 21).

Două alte substanţe care atrag şi activează neutrofilele, C_{5a} (fragmentul anafilactoid al celui de-al cincilea component al cascadei complementului) şi formil-metionil-leucil fenilalanina (fMLP) (un fragment tripeptidic al peretelui bacterian) s-a găsit că produc o hiperalgezie neutrofil-dependentă prin stimularea producerii aceleiaşi substanţe hiperalgeziante, 8(R), 15(S)-di HETE (cit. 21) (fig. 7) (20).

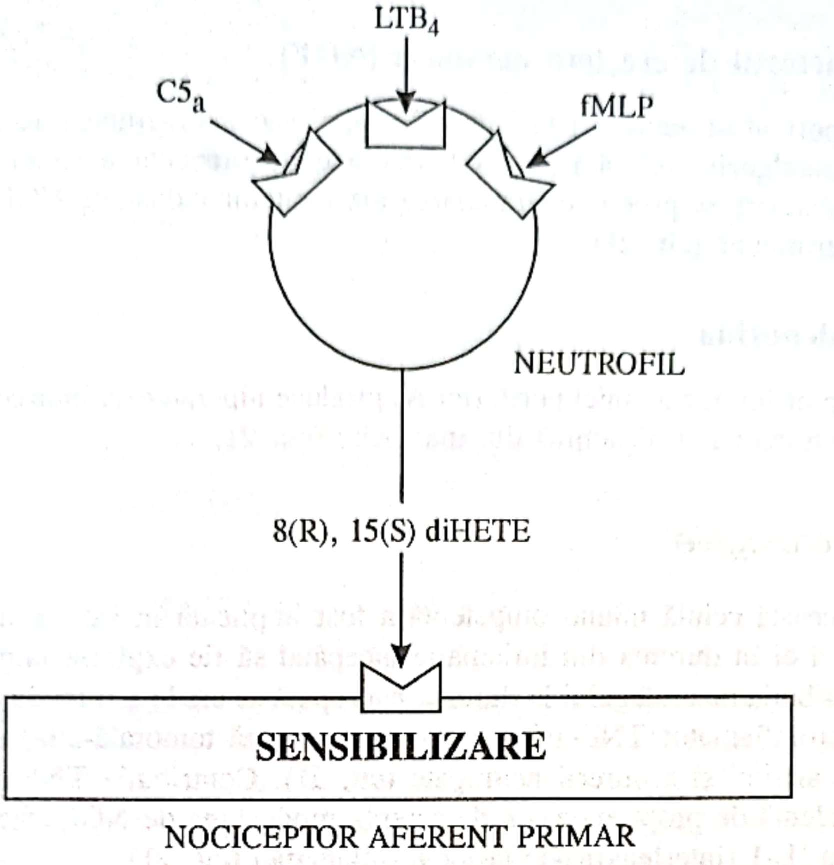


Figura 7. *Hiperalgezia neutrofil-dependentă (20)*
Neutrofilul este un intermediar în hiperalgezia produsă de C5a (un fragment al celui de-al cincilea component al cascadei complementului), LTB_4 şi fMLP (tripeptidă a peretelui bacterian). Sensibilizarea nociceptorului aferent primar este produsă prin acţiunea directă a leucotrienei hiperalgeziante 8(R), 15(S)-di HETE (acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic), eliberată de neutrofil.

4.7.2.1.2. Substanţa P

Substanţa P, decapeptidă localizată în o zecime până la o treime din neuronii ganglionului spinal şi transportată la terminaţiile aferente primare periferice, este eliberată periferic după activare aferentă (cit. 20, 21). Experimente electrofiziologice sugerează că substanţa P nu sensibilizează direct nociceptorii cutanaţi (12) (cit. 20, 21). Rămâne posibilitatea ca ea să contribuie la hiperalgezie în mod indirect, pe calea numeroaselor efecte proinflamatoare. Substanţa P contribuie la răspunsul inflamator prin producerea de vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii vasculare, creşterea producerii şi eliberării de enzime lizozomale, eliberarea de prostaglandine E_2 (PGE_2) (de exemplu, din sinoviocite) şi eliberarea de interleukină-1 (IL-1) şi de interleukină-6 (IL-6) (chemoatractant pentru neutrofile) (cit. 20, 21).

4.7.2.2. Mastocitele

Degranularea mastocitelor şi eliberarea de histamină şi serotonină poate produce hiperalgezie, iar inhibarea degranulării mastocitare reduce hiperalgezia din inflamaţie (cit. 21).

Scanned with OKEN Scanner

4.7.2.2.1. Factorul de creştere nervoasă (NGF)

Un aspect important al acţiunii NGF în inflamaţie este interacţiunea acestuia cu celulele mastocite. Hiperalgezia indusă prin NGF depinde de prezenţa mastocitelor. La nivelul focarelor inflamatoare se produc degranularea mastocitelor indusă de NGF şi eliberarea de histamină şi serotonină (cit. 21).

4.7.2.2.2. Adenozina

Activarea receptorilor adenozinici periferici A_3 produce hiperalgezia indirect prin stimularea eliberării de serotonină şi histamină din mastocite (cit. 21).

4.7.2.3. Macrofagele

Macrofagul, această celulă imunocompetentă a fost implicată în variate modele de durere neuropată, rolul ei în durerea din inflamaţie începând să fie explorat numai relativ recent (cit. 21). Contribuţia macrofagului la durerea neuropată se crede a fi mediată prin eliberarea mediatorului proinflamator TNF-alfa (factorul de necroză tumorală-alfa), care a fost legat de patogeneza artritei şi a durerii neuropate (cit. 21). Contribuţia TNF-alfa la nocicepţie poate fi dependentă de proprietatea sa de a regla producerea de NGF (factorul de creştere nervoasă) şi de IL-1 (interleukina-1) la locul inflamaţiei (cit. 21).

4.8. Alte tipuri posibile de hiperalgezie

Studii recente aduc date deosebit de interesante despre efectele proinflamatoare şi hiperalgezice ale unor neuropeptide pe lângă substanţa P şi peptida legată de gena calcitoninei (CGRP) şi rolul lor în funcţia gastrointestinală normală şi patologică, astmul bronşic şi migrenă (15, 23, 28), precum ale unor tahikinine (neurokinine) (14).

Hiperalgezia mediată prin fibre cu diametru mare, care nu sunt nociceptori, se poate produce, de asemenea, în zonele din jurul inflamaţiei (hiperalgezia secundară) (Lewis, 1935, 1942) (cit. 12, 20) şi sunt dovezi privind contribuţia sistemului nervos central la hiperalgezie, existând deci, pe lângă hiperalgezie periferică, şi hiperalgezie centrală (de exemplu, fenomenul „wind up" la nivel spinal) (8, 12) (cit. 20).

4.9. Interacţiuni între mediatorii proinflamatori

Cercetarea acţiunilor mediatorilor proinflamatori prin metode în care aceştia sunt aplicaţi în mod izolat reprezintă o simplificare experimentală a procesului inflamator care induce eliberarea unei varietăţi de mediatori concomitent. Interacţiunile între aceşti mediatori dau naştere, fără îndoială, la efecte diferite de cele induse de un mediator acţionând singur (cit. 21). De exemplu, prostaglandinele pot intensifica răspunsul nociceptorilor la alţi mediatori proinflamatori incluzând amine şi kinine. Serotonina potenţează durerea indusă de alţi

mediatori proinflamatori (cit. 21). Bradikinina intensifică răspunsurile la ionii de hidrogen şi acestea sunt amplificate în prezenţa serotoninei, prostaglandinei E_2 şi histaminei. Ionii de hidrogen cresc excitaţia neuronilor senzitivi indusă de ATP, atenuează tahifilaxia răspunsului la combinaţii de mediatori proinflamatori şi, acţionând sinergic cu alţi mediatori proinflamatori, pot fi capabili să activeze receptorul vaniloid (17) (cit. 21). Mediatorii proinflamatori pot intensifica, la rândul lor, efectele protonilor (cit. 21).

Se apreciază că cercetarea bazelor biochimice şi moleculare ale unor astfel de interacţiuni devine un important domeniu de investigaţie (cit. 21).

4.10. Mecanisme intracelulare ale sensibilizării nociceptorilor implicând mesagerii secunzi

4.10.1. Adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc)

Identificarea diverselor grupe de mediatori proinflamatori care produc hiperalgezie prin acţiune asupra diferiţilor receptori membranari cuplaţi cu proteine G la nivelul nociceptorului aferent primar a stimulat cercetarea, pentru găsirea unui mesager secund comun. Prostaglandinele, adenozina şi serotonina cresc cantitatea intracelulară de AMPc în numeroase ţesuturi. Cuplarea receptorilor localizaţi pe nociceptorul aferent primar cu activitatea enzimei adenilciclază pare a se realiza printr-o proteină reglatoare legată de nucleotidul guanină, cu rol stimulator, proteina G_S (cit. 21). Analogi al AMPc, precum şi forskolin (care activează direct adenilciclaza) produc hiperalgezie (cit. 21). Inhibitorii enzimei care metabolizează AMPc, fosfodiesteraza, prelungesc semnificativ hiperalgezia indusă de 8-bromo AMPc (un analog al AMPc care străbate membrana celulară) sau de alţi agenţi cu acţiune directă (cit. 21).

În sprijinul ideii că sistemul mesager secund AMPc joacă un rol critic în sensibilizarea nociceptorilor sunt observaţiile electrofiziologice prin metoda „patch clamp" în care analogii AMPc mimează, iar antagoniştii inhibă efectele sensibilizante ale prostaglandinei E_2 în cultura de neuroni ganglionari spinali (cit. 21). Agenţi care activează proteina reglatoare inhibitoare în legătură cu nucleotidul guanină (proteina G_i) cum ar fi opioizii şi adenozina acţionând asupra receptorului A_1 inhibă hiperalgezia (cit. 21).

Se apreciază că efectul hiperalgezic al AMPc este în mare parte mediat de enzima proteinkinaza AMPc-dependentă (AMPc-PK). Un argument consistent pentru această idee este că antagoniştii proteinkinazei (PKA) reduc hiperalgezia, sensibilizarea nociceptorului şi amplificarea curenţilor de depolarizare în neuronii din ganglionul spinal (cit. 21). În plus, observaţia că şoarecii cu o mutaţie nulă la nivelul subunităţii reglatoare a PKA manifestă o inhibare a comportamentului algezic indus de inflamaţie, sugerând că activitatea PKA este un important mediator mesager secund în special în durerea din inflamaţie (cit. 21). O reprezentare schematică reprezentând rolul sistemului mesager secund AMPc în hiperalgezia din inflamaţie şi modularea acestuia este prezentat în fig. 8 (20, 21).

Alt mecanism prin care AMPc poate să modifice excitabilitatea nociceptivă este reglarea transcripţiei genice pe calea proteinei de legare a elementului de fixare a AMPc (CREB) la nivelul neuronilor ganglionari spinali. Aceasta s-a dovedit că suferă un proces „up regulation" în neuronii ganglionari spinali după lezare nervoasă, deşi rolul său în durerea din inflamaţie nu a fost încă investigat (cit. 21).

Scanned with OKEN Scanner

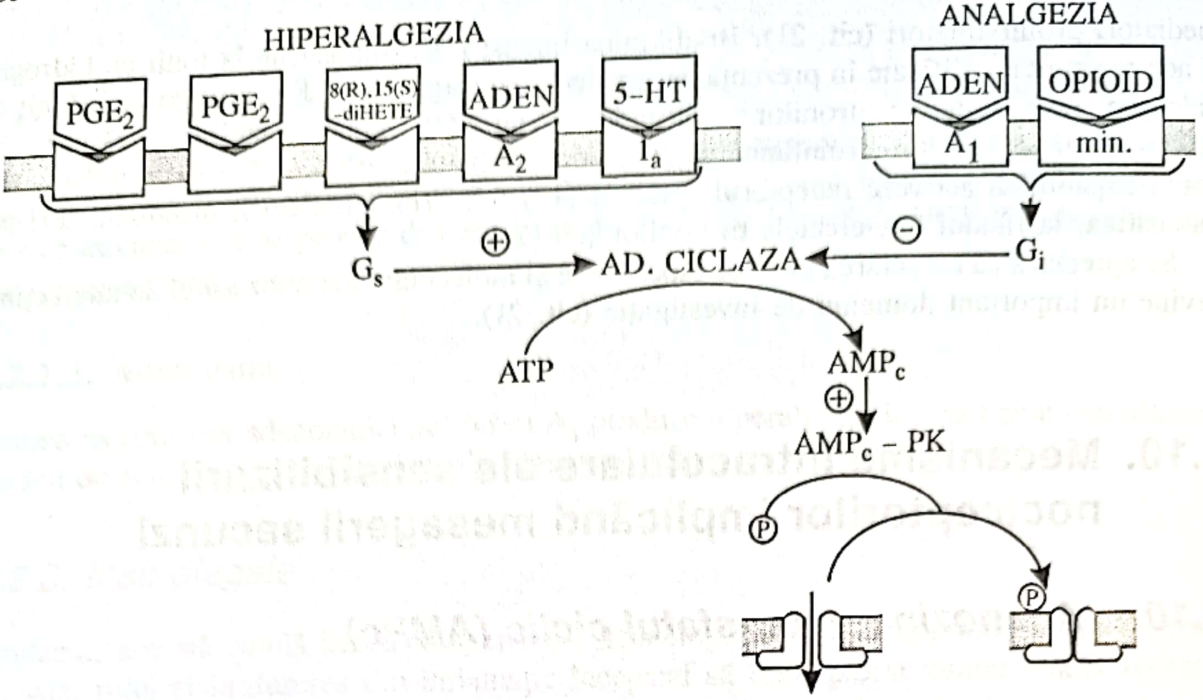


Figura 8. *Sistemul mesager secund AMPc mediază hiperalgezia aferentă primară prin intermediul unei proteine G stimulatoare (G_S) (20, 21)*
Fosforilarea prin activarea proteinkinazei AMPc-dependente este necesară; substratul ei specific este necunoscut. E posibil ca o proteină a canalului membranar să fie fosforilată astfel încât conductanța membranei să scadă (după cum se observă în figură). Analgezia (sau, mai corect spus, inhibarea hiperalgeziei) poate fi mediată prin activarea unei proteine G inhibitoare (G_i). [PGE_2: prostaglandina E_2; PGI_2: prostaglandina I_2; 8(R), 15(S)-di HETE: acidul 8(R), 15(S) dihidroxiarahidonic; ADEN: adenozina; 5-HT: serotonina; A_2: receptorul adenozinic tip A_2; 1a: receptorul serotoninic tip 1-a; A_1: receptorul adenozinic tip A_1; G_S: proteina G-stimulatoare; AD: adenilciclaza; G_i: proteina G inhibitoare; ATP: adenozintrifosfat; AMPc: adenozinmonofosfat ciclic; AMPc – PK: proteinkinaza AMPc-dependentă; P: fosfor]

4.10.2. Oxidul nitric (NO)

Nitric oxid sintaza neuronală (NOSn) este prezentă în ganglionul spinal și în neuronii ganglionului trigemen (cit. 21). Faptul că nociceptorii în particular exprimă NOS este sugerat de observația că NOSn este prezentă în neuronii ganglionari spinali cu diametru mic sau mediu și în cei care conțin substanța P și peptida în legătură cu gena calcitoninei (CGRP), iar imunoreactivitatea NOSn este mult redusă în acești neuroni la șobolani nou-născuți tratați cu capsaicină (cit. 21). Imunoreactivitatea NOSn în neuronii ganglionari spinali din regiunea lombară este crescută prin iritarea nociceptivă a vezicii, stimularea nociceptivă cu capsaicină, stimularea la nivelul nervului sciatic sau a rădăcinilor spinale lombare sau a nervilor (cit. 21).

NO poate afecta funcția nociceptorilor și aceasta este sugerată de observația că nitroprusiatul de sodiu (un donor de NO) intensifică eliberarea substanței P și a peptidei în legătură cu gena calcitoninei (CGRP) din secțiunile de corn medular dorsal, iar inhibarea NOS suprimă activitatea în fibrele nervoase dorsale cu originea într-un neurinom sciatic (cit. 21).

Recent s-a arătat că administrarea periferică a inhibitorilor de NOS atenuează hiperalgezia indusă prin PGE_2. Această interacţiune a NO cu calea mesager secund a AMPc are loc, aparent, într-un punct înaintea acţiunii PKA (cit. 21). Deşi NO produce multe din efectele sale prin activarea guanililciclazei, acest efect asupra hiperalgeziei induse de PGE_2 este independent de aceasta. În plus, faţă de această amplificare a hiperalgeziei printr-un mecanism independent de guanililciclază, adică pe calea AMPc/PKA, NO însuşi poate induce hiperalgezia printr-un mecanism dependent de guanililciclază. Prin urmare, NO poate contribui la hiperalgezia din inflamaţie prin sensibilizarea nociceptorilor aferenţi primari atât prin mecanisme dependente, cât şi independente de enzima guanililciclază (21).

4.10.3. Proteinkinaza C (PKC)

Deşi există puţine dovezi pentru rolul proteinkinazei C (PKC) în durerea din inflamaţie, numeroase observaţii indică faptul că activarea PKC (prin esteri de forbol sau prin puternicul mediator inflamator bradikinina) poate nu numai să activeze neuronii aferenţi primari, dar şi să le crească excitabilitatea (cit. 21). Argumente în acest sens sunt (cit. 21):

a) activarea PKA sensibilizează nociceptorii la stimuli termici sau mecanici;
b) hiperalgezia şi sensibilizarea fibrelor C în diabet este mediată, în parte, prin PKC;
c) la neuronii ganglionari spinali în cultură activarea PKC sensibilizează răspunsurile la stimulii termici, amplifică curenţii de calciu şi creşte expresia şi eliberarea de peptidă în legătură cu gena calcitoninei (CGRP);
d) inhibarea PKC *in vitro* reduce hiperexcitabilitatea neuronilor ganglionari spinali produsă de bradikinină sau de GTP gama S.

PKC există în cel puţin 12 izoforme, clasificate în trei grupe. La nivel medular, PKC gama a fost implicată în mecanismele de la nivelul SNC implicate în durerea neuropată (cit. 21). În prezent, sunt puţine date despre aceste izoforme ale PKC la nivelul neuronilor ganglionari spinali şi despre contribuţia lor la sensibilizarea nociceptorilor aferenţi primari (cit. 21). Două substanţe, reziniferatoxina şi capsaicina, produc translocarea PKC în neuronii ganglionari spinali, iar aceşti neuroni, inclusiv neuronii de diametru mic, sunt marcaţi prin anticorpi faţă de izoforma PKC gama a enzimei (cit. 21).

4.11. Ţinte moleculare de modulare a sensibilizării prin mesageri secunzi

Excitabilitatea neuronilor este controlată de conductanţa ionică transmembranară, canalele ionice fiind, după cum se pare, ultimele ţinte ale mecanismelor mediate de mesagerii secunzi care sensibilizează nociceptorii aferenţi primari în inflamaţie. Cercetări recente au adus argumente consistente în sprijinul acestei idei descifrând mecanismele, mediate prin mesageri secunzi, ale modulării canalelor ionice care modifică excitabilitatea neuronilor aferenţi primari (21).

Scanned with OKEN Scanner

4.11.1. Canalul de sodiu rezistent la tetrodotoxină

Deşi în cea mai mare parte a neuronilor curenţii de sodiu operaţi de voltaj sunt puternic blocaţi de toxina unui peşte, tetrodotoxina (TTX), mulţi neuroni care manifestă proprietăţi de nociceptor exprimă un curent de sodiu rezistent la aceasta (TTX-R I_{Na}) (cit. 21). Mediatorii proinflamatori, prostaglandina E_2, adenozina şi serotonina intensifică TTX-R I_{Na} în neuronii din ganglionul spinal în cultură, cel puţin în parte pe calea AMPc/PKA, iar această amplificare indusă de PGE_2 este inhibată de pretratamentul cu un opioid agonist pe receptorii miu (μ) (cit. 21). Studii teoretice sugerează că mici creşteri în curenţii de sodiu pot amplifica în mod dramatic excitabilitatea (cit. 21). Pe lângă relativ rapida modulare a canalelor de sodiu preexistente prin mediatorii proinflamatori, modificările în raportul exprimării curenţilor TTX-sensibili faţă de TTX-rezistenţi pot, de asemenea, să modifice activitatea nociceptorilor aferenţi primari (cit. 21). Deşi inflamaţia nu produce o creştere a nivelului general al expresiei curentului de sodiu rezistent la tetrodotoxină (TTX-R I_{Na}) în ganglionul spinal, tratamentul cu un mediator proinflamator, NGF (factorul de creştere nervoasă), creşte proporţia de neuroni ganglionari spinali în cultură care exprimă acest curent, iar expresia acestuia este crescută în neuronii ganglionului spinal inervând ţesuturi inflamate (cit. 21).

4.11.2. Canalele de potasiu

4.11.2.1. Canalele de potasiu activate de voltaj

În neuronii senzitivi, inhibiţia curenţilor de potasiu operaţi de voltaj indusă de prostaglandine poate contribui la scăderea pragului pentru activarea fibrelor nervoase nociceptive (cit. 21).

4.11.2.2. Canalele de potasiu activate de calciu

Neuronii din ganglionul spinal prezintă doi curenţi de potasiu activaţi de calciu (I_{KCa}): BK şi SK. BK este un curent cu activare şi inactivare rapide, sensibil la caribdotoxină (ChTx), în timp ce SK este un curent cu activare şi inactivare lente blocat de apamină (cit. 21). Un curent cu caracteristici similare celor descrise pentru SK este cunoscut a fi modulat de agenţii hiperalgezici la nivelul neuronilor senzitivi viscerali. Nu s-a stabilit totuşi dacă activitatea acestor neuroni viscerali produce durere (21).

4.11.3. Canalele de calciu

Curenţii de calciu activaţi de voltaj sunt bine cunoscute ţinte pentru modulare. Patru astfel de curenţi au fost descrişi la nivelul neuronilor senzitivi, incluzând curenţii T, L, N şi P, blocaţi în mod specific de amilorid, dihidropiridine, omega-conotoxină şi omega-agatoxina (cit. 21). În plus, un al cincilea curent de calciu poate exista în ganglionul spinal, care este rezistent la toţi aceşti blocanţi. Curenţii de calciu pot fi modulaţi în neuronii ganglionari spinali prin neurotransmiţători. Astfel de modulare poate fi mediată pe căi mediate de PKA sau PKC (cit. 21). În neuronii ganglionari spinali de pui curentul L este modulat de PGE_2.

Curenţii T pot fi la baza unor fenomene de stimulare în neuronii ganglionari spinali la şobolanul adult, deşi mărimea acestui curent este relativ mică la neuronii ganglionari spinali sensibili la capsaicină (cit. 21). Pe de altă parte, manipularea farmacologică a curenţilor N şi L poate modifica nivelul de eliberare a neurotransmiţătorului eliberat de neuronii ganglionari spinali în cultură şi este posibil ca astfel de efecte asupra secreţiei de neurotransmiţător să contribuie la hiperalgezia care implică modificări în transmiterea aferentă primară la nivelul măduvei spinării. Curenţii de calciu activaţi de voltaj depolarizează membrana şi activează indirect curenţii de potasiu (activaţi de calciu) şi de clor pentru a produce hiperpolarizare membranară. Deci dacă curenţii de calciu sunt implicaţi în sensibilizarea indusă de PGE_2, este dificil să se prevadă dacă ei vor fi crescuţi sau scăzuţi (21).

4.11.4. Canalul cationic neselectiv activat de hiperpolarizare

Un curent de intrare indus de hiperpolarizare, numit „I_H", este exprimat în neuronii ganglionului spinal. Deşi acesta este mult mai pronunţat la nivelul neuronilor cu diametru mare, acesta se produce şi la neuronii cu diametru mic manifestând proprietăţi de neuroni de tip A, dar nu de tip C (cit. 21). Prin urmare, I_H poate influenţa excitabilitatea nociceptorilor de tip A-delta. Prostaglandina E_2 poate intensifica I_H în neuronii ganglionari spinali în cultură, aparent pe calea AMPc/PKA. O asemenea intensificare a I_H poate reduce hiperpolarizarea membranei şi astfel poate contribui la activarea şi sensibilizarea nociceptorilor A-delta în inflamaţie. Un argument consistent privind rolul I_H în hiperalgezia din inflamaţie este observaţia că opioizii inversează intensificarea acestui curent printr-un mecanism dependent de AMPc (cit. 21).

4.11.5. Canalele activate de stimulul caloric

Cercetări recente au început să exploreze mecanismele celulare de transducţie a stimulului caloric în neuronii aferenţi primari. Deşi relaţia între curenţii activaţi de stimulul caloric nu este încă pe deplin descifrată, aceştia prezintă anumite caracteristici. În general, sunt curenţi cationici neselectivi rezultând din deschiderea unor canale ionice exprimate preferenţial în neuronii senzitivi cu diametru mic, pot fi dependenţi de calciu şi cel puţin unul este receptor pentru capsaicină (cit. 21). Curenţii activaţi de stimulul termic pot fi intensificaţi prin mediatorii proinflamatori prostaglandina E_2 (prin cascada mediatorului secund AMPc) şi prin bradikinină (prin cascada PKC) (cit. 21). Datele sugerează că intensificarea curenţilor induşi de stimulul caloric în nociceptorii aferenţi primari poate contribui la hiperalgezia la stimularea termică indusă de inflamaţie (21).

4.11.6. Canalele activate de stimulul mecanic

Cunoştinţele despre mecanismele transducţiei stimulului mecanic, deşi esenţiale pentru înţelegerea durerii din inflamaţie, sunt considerabil în urma celor despre transducţia stimulului chimic sau termic în neuronii somatosenzitivi. O aminoglicozidă, gentamicina, blocant al unor canale ionice operate de stimul mecanic, blochează faza iniţială a activităţii

nociceptorului (fibra C) evocată prin stimul mecanic. O altă aminoglicozidă, neomicina, blochează activitatea lent adaptivă a mecanoreceptorilor (cit. 21). Aceste efecte au la bază un canal ionic activat mecanic, lucru întărit de observaţia asupra canalelor activate de întindere („stretch-activated") în neuronii ganglionari spinali, de dovezile genetice asupra unor canale ionice din nematodul *Caenorhabditis elegans* şi de un canal ionic înrudit de la nivelul unor prezumtivi mecanoreceptori neuronali la *Drosophila melanogaster* (cit. 21). Cercetarea transducţiei stimulului mecanic este pe cale să devină un domeniu mult mai activ de cercetare a durerii în anii ce vor urma (21).

4.12. Posibilităţi de farmacoterapie a durerii din inflamaţie

4.12.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt analgezicele utilizate cel mai frecvent pentru tratarea durerii din inflamaţie.

Acţiunea lor analgezică (antihiperalgezică, antalgică) este legată în primul rând de inhibarea biosintezei de prostaglandine la nivelul localizărilor periferice ale inflamaţiei (31, 32) (cit. 20, 21). Totuşi, există multe dovezi că acestea pot modifica nocicepţia acţionând asupra biosintezei de prostaglandine la nivelul sistemului nervos central (SNC), unde pot modula eliberarea neurotransmiţătorilor (8, 31) (cit. 20, 21). Actualmente s-au acumulat dovezi care atestă că aceste medicamente îşi exercită efectul analgezic şi antiinflamator nu numai prin inhibarea biosintezei de prostaglandine, ci şi printr-o varietate de alte mecanisme periferice şi centrale (1, 8, 31).

La locul inflamaţiei, inhibarea biosintezei de prostaglandine nu numai că elimină acţiunea hiperalgezică directă a acestor mediatori, dar are ca rezultat şi o scădere a efectelor sensibilizante ale altor mediatori proinflamatori (cit. 20, 21). AINS sunt utile într-o varietate de dureri de origine inflamatoare de intensitate slabă până la moderată şi, de asemenea, în dureri severe cum ar fi colica renală sau biliară ori dismenoreea severă (administrate pe cale injectabilă) sau rectală, făcând astfel posibilă administrarea de doze ridicate care sunt mai bine suportate (cit. 20, 21).

Când au fost administrate profilactic, AINS s-au dovedit remarcabil de eficace în prevenirea durerii postoperatorii (cit. 20, 21), fiind utile şi în durerile din neoplasme cu metastaze osoase.

În pofida acestor succese, o varietate de stări algice de cauză inflamatoare sunt nesatisfăcător controlate prin AINS. Aceasta s-ar datora, pe de o parte, multitudinii de mediatori proinflamatori capabili să activeze şi să sensibilizeze aferenţele primare şi, pe de altă parte, efectelor adverse rezultând din inhibarea producerii de prostaglandine în alte ţesuturi (de exemplu, ulcere gastrointestinale şi hemoragii sau insuficienţă renală) (21).

Enzima cu poziţie-cheie în biosinteza de prostaglandine, ciclooxigenaza (COX), s-a dovedit că există în două izoforme: COX-1, care este predominant activă constitutiv, şi COX-2, care este predominant inductibilă prin stimuli diferiţi, inclusiv citokine proinflamatoare (30, 31) (cit. 21). AINS clasice inhibă atât COX-1, cât şi COX-2. Deoarece efectele protectoare ale prostaglandinelor asupra funcţiilor gastrointestinale şi renale sunt mediate prin COX-1, s-au realizat inhibitoare selective de COX-2 ca analgezice. Inhibitoarele de

COX-2 pot fi, de asemenea, utile pentru reducerea efectelor pro-nociceptive ale prostaglandinelor la nivelul SNC, deoarece expresia COX-2 la nivelul măduvei spinării este crescută în inflamaţia cronică (cit. 21).

Din cercetări recente de farmacologie clinică a reieşit faptul că AINS inhibitoare selective de COX-2 au manifestat cu deosebire o acţiune analgezică şi de ameliorare a simptomelor de artroză (osteoartrită). Astfel, se pare că în viitor inhibitoarele clasice cu acţiune duală pe cele două izoforme de ciclooxigenază (COX-1 şi COX-2) ar fi mai adecvate pentru tratarea inflamaţiei cronice cum ar fi cea din poliartrita reumatoidă (11). Se află în faza de cercetare clinică largă inhibitori specifici de COX-2 (coxibe: celecoxib, rafecoxib) care nu inhibă COX-1 şi nu ar manifesta efecte adverse gastrointestinale având, se pare, o eficacitate comparabilă cu a AINS clasice (22). Pentru detalii, a se vedea şi (24).

4.12.2. Glucocorticoizii

Glucocorticoizii au fost utilizaţi pentru a controla durerea, în mod particular în sindroamele algice refractare la tratamentul cu AINS. Succesul acestei farmacoterapii poate fi explicat având în vedere puternica lor acţiune de inhibare a fosfolipazei A_2 şi, în consecinţă, prevenirea eliberării acidului arahidonic, inhibând prin urmare biosinteza atât a prostaglandinelor, cât şi a leucotrienelor hiperalgeziante (cit. 20, 21).

Glucocorticoizii sunt, de asemenea, inhibitori puternici de ciclooxigenază-2 (COX-2), care poate explica efectul lor antiinflamator (cit. 21). Utilizarea lor este limitată totuşi în special de efectele adverse sistemice, cu deosebire în cazul tratamentului cronic (cit. 20, 21).

4.12.3. Terapia simpatolitică

Deşi mecanismele prin care terminaţiile neuronilor simpatici postganglionari contribuie la durere sunt incomplet cunoscute, un număr de diverse condiţii algice clinice pot fi eficient ameliorate prin simpatectomie, în special cele caracterizate printr-un control vegetativ modificat la nivelul organelor efectoare (cit. 20, 21).

Eficacitatea simpatolizei (efectuată, de exemplu, prin perfuzie intravenoasă cu guanetidină) se explică prin contribuţia sistemului nervos vegetativ simpatic la acţiunea unor variaţi mediatori proinflamatori hiperalgezianţi cum ar fi: bradikinina, noradrenalina, interleukina-1 beta (IL-1 beta), factorul de creştere nervoasă (NGF) (cit. 20, 21).

4.12.4. Antagonişti ai altor mediatori proinflamatori

Identificarea mediatorilor proinflamatori, prezenţi în stările algice de cauză inflamatoare sau neuropată care modifică senzaţia de durere, a dus la interesul privind posibila obţinere de antagonişti specifici de receptor pentru aceştia. Astfel, antagonişti ai prostaglandinelor, prostaciclinei (PGI_2) (6), bradikininei (2) (cit. 20, 21), interleukinei-1 beta (IL-1 beta) (cit. 20, 21), ai tahikininelor (neurokininelor), inclusiv substanţa P (10, 14) (cit. 20, 21), sunt în variate stadii de cercetare-dezvoltare ca agenţi analgezici. Creşterea selectivităţii acţiunii acestor agenţi poate reduce efectele lor adverse (20, 21).

O altă abordare a inhibării selective a acţiunii mediatorilor proinflamatori o constituie obţinerea de inhibitori ai enzimelor specifice implicate în biosinteza acestora. Astfel de enzime-ţintă care se află în cercetare includ fosfolipaza, lipooxigenaza şi kalicreine (cit. 20, 21).

Elucidarea rolului sistemului mesager secund, reprezentat de adenozin monofosfatul ciclic (AMPc) ca un mediator comun al hiperalgeziei aferente primare, a permis posibilitatea unui nou mod de tratament al durerii din inflamaţie şi anume antagonizarea acestuia. Agenţi inhibând activitatea proteinei G stimulatoare sau activând proteinele G inhibitoare pot fi analgezice potenţiale şi pot permite realizarea analgeziei cu un singur agent.

Deşi sistemele de mesager secund mediind durerea sunt prezentate, virtual, în oricare celulă a organismului, identificarea diferitelor izoforme moleculare – de exemplu, pentru adenilciclază, proteinkinaza A (PKA), proteinkinaza C (PKC) sau nitricoxidsintază (NOS) – poate permite obţinerea de noi analgezice cu efecte adverse minime (cit. 21).

Progresele în înţelegerea durerii din inflamaţie, inclusiv descoperirea unor acţiuni necunoscute ale mediatorilor proinflamatori, ca şi o mai bună înţelegere a mecanismelor care produc sensibilizarea şi activarea aferenţelor primare, vor sugera mai multe căi de abordare a tratamentului durerii în inflamaţie (21).

4.12.5. Analgezia opioidă periferică

Interesantă este observaţia că opioizii cu acţiune specifică pe receptorii delta (δ) şi kappa (k) produc antinocicepţie în ţesutul inflamat. Acestea nu inhibă hiperalgezia directă (cum ar fi cea produsă de prostaglandina E_2), dar inhibă hiperalgezia indirectă (dependentă de neuronul simpatic postganglionar) acţionând probabil asupra receptorilor opioizi sigma şi kappa prezenţi la nivelul terminaţiilor fibrei postganglionare simpatice (cit. 20, 21).

Opioizii agonişti pe receptorii miu (μ), care se ştie că activează proteinele G inhibitoare (G_i) şi scad cantitatea intracelulară de AMPc, s-a dovedit că produc analgezie atunci când sunt injectaţi în focarul inflamator (ţesut prezentând hiperalgezie) şi aceasta a fost antagonizată prin naloxon (cit. 20, 21). Unele studii consideră că analgezicele opioide cu acţiune periferică constituie o nouă abordare în tratamentul durerii (în special de cauză inflamatoare) evitând efectele adverse centrale ale opioizilor (29) (cit. 18), în timp ce un altul consideră că dezvoltarea rapidă a toleranţei la acţiunile periferice ale opioizilor le poate limita utilizarea clinică (cit. 21).

4.12.6. Influenţarea inflamaţiei la nivelul sistemului nervos central

O serie de studii recente au arătat că prostaglandinele pot exercita acţiuni hiperalgeziante la nivelul măduvei spinării (cit. 21). Stimulii inflamatori periferici pot produce creşterea nivelurilor de prostaglandină E_2 (PGE_2) la nivel medular, cel puţin în parte prin „up regulation" a ciclooxigenazei 2 (COX-2), iar această activitate a COX-2 şi receptorii prostaglandinici contribuie la hiperalgezia indusă de inflamaţia de la nivel periferic (cit. 21). Acest efect hiperalgezic spinal al prostaglandinelor ar implica facilitarea eliberării neurotransmiţătorului de la nivelul terminaţiilor spinale ale nociceptorilor aferenţi primari (cit. 21). Ca urmare a acestei direcţii de cercetare, ciclooxigenaza-2 (COX-2) spinală a devenit o nouă ţintă potenţială importantă a farmacoterapiei analgezice-antiinflamatoare (cit. 21).

Scanned with OKEN Scanner

4.12.7. Imunomodularea

În ultimul timp s-a conturat cu pregnanţă concepţia că sistemul imun este un important mediator în complexa cascadă de fenomene implicând imunoactivarea şi rolul citokinelor proinflamatoare (Watkins *et al.*, 1995, 1999) (33, 35). Legătura strânsă între citokine şi durere fiind bine fundamentată (34), apar ca posibilităţi farmacoterapeutice, pe de o parte, antagonizarea citokinelor proinflamatoare şi hiperalgeziante (34, 35) sau obţinerea şi utilizarea celor antiinflamatoare ca potenţiali agenţi terapeutici (25).

Astfel, există un antagonist endogen de receptor pentru interleukina-1 (IL-1 ra) care a fost analizat ca structură şi clonat (cit. 35). S-a găsit că administrarea sistemică a acestui antagonist a blocat complet hiperalgezia indusă de interleukina-1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNF) şi lipopolizaharide (cit. 35). Eficacitatea acestuia, ca şi a formei solubile de receptor IL-1 (IL-1 r), necesită studii ulterioare (cit. 35). Similar, există un antagonist funcţional al TNF şi eficacitatea acestuia singur sau în combinaţie cu antagonistul de receptor IL-1 poate fi şi ea exploatată, demers motivat şi de sinergismul dintre TNF şi IL-1 (cit. 35).

O „familie de modificatoare ale răspunsului biologic numite anti-citokine" modulează funcţiile citokinelor fie interferând fixarea lor pe receptorii citokinici membranari, fie blocând diferitele etape ale sintezei şi maturării acestora (30), putând oferi potenţiale posibilităţi de influenţare a fenomenelor în care acestea sunt implicate. Există, de asemenea, o varietate de inhibitori ai celulelor imune şi a producerii de citokine care pot acţiona atât central cât şi periferic şi aceştia singuri sau în combinaţie cu metode clasice ar putea constitui noi posibilităţi de tratament a durerii patologice în general şi a celei de cauză inflamatoare în special (cit. 35).

Agenţii imunomodulatori precum azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina, metotrexatul, precum şi mai recent introdusul anticorp monoclonal himeric uman – murin infliximab (Remicade) (38) utilizaţi în tratamentul unor afecţiuni inflamatoare cronice (de exemplu boala Crohn), ar reprezenta, de asemenea, agenţi interesanţi în domeniul imunomodulării în algeziologie.

4.12.8. Alte posibilităţi

Plecând de la date care atestă că oxidul nitric (NO) poate juca un rol important în procesul de sensibilizare din cadrul durerii de cauză inflamatoare (atât la nivel central cât şi periferic), un inhibitor de nitricoxidsintază (NOS) poate dovedi un beneficiu clinic de agent cu acţiune antinociceptivă şi antiinflamatoare (12). Problema rolului NO şi a altor radicali liberi în inflamaţie şi posibilităţi ale farmacoterapiei antioxidante au fost prezentate într-o lucrare monografică (37).

Cercetările privind capsaicina, acţiunea acesteia asupra nociceptorilor polimodali, găsirea receptorilor pe care acţionează atât aceasta, cât şi analogi ai săi (vaniloide), clonarea receptorului vaniloid 1 (VR 1) oferă noi posibilităţi de explicare şi utilizare a efectului antinociceptiv şi antiinflamator al acestei substanţe în durerea şi inflamaţia neurogenă (5, 17).

Aceste cercetări nu numai că oferă o nouă perspectivă asupra mecanismului molecular al activării şi sensibilizării nociceptorului, dar constituie şi o bază raţională pentru cercetările farmacologice având drept scop obţinerea unei noi clase de analgezice cu acţiune periferică ce ar interfera în mod selectiv activarea receptorilor. După cum se ştie, cele mai multe

Scanned with OKEN Scanner

dintre analgezicele disponibile aparţin fie celor opioide (care activează receptorii opioizi), fie neopioide (care în principal blochează ciclooxigenazele). Întrucât receptorii opioizi şi prostanoizi sunt larg răspândiţi în organism, aceste medicamente pot produce, pe lângă efectele benefice, şi un număr de serioase efecte adverse. Până în prezent, nici unul dintre medicamentele utilizate în mod curent nu blochează în mod specific receptori sau enzime de la nivelul nociceptorilor, deşi astfel de compuşi ar putea fi analgezice cu acţiune periferică, mai avantajoase şi, posibil, cu mai puţine efecte adverse (17).

Alte posibilităţi vor rezulta din cunoaşterea mai profundă a celor două fenomene biologice deosebit de complexe şi legate – durerea şi inflamaţia.

4.13. Concluzii

În ultimul timp, studiul durerii din inflamaţie a devenit unul dintre domeniile cu evoluţia cea mai rapidă şi mai extinsă din cadrul cercetărilor de algeziologie. Unele dintre conceptele rezultate prezintă potenţial de a fi dezvoltate în viitorul apropiat (21).

Unul dintre conceptele care este pe cale să influenţeze fiziologia nocicepţiei este paralelismul între terminaţiile centrale şi periferice ale fibrelor aferente primare. Aceste terminaţii opuse desfăşoară funcţii distincte : pe de o parte, eliberarea neurotransmiţătorului sinaptic (central), iar pe de altă parte, transducţia stimulului (periferic). Totuşi, este din ce în ce mai evident că aceste două terminaţii au multe caracteristici fiziologice comune. De exemplu, cea mai mare parte, dacă nu toate moleculele receptoare sunt transportate bidirecţional de la nivelul corpului celular neuronal către ambele terminaţii (prelungiri). Dovada în sprijinul acestui concept este observaţia (descrisă) că opioizii analgezici cu acţiune la nivel spinal pot produce analgezie acţionând şi asupra terminaţiilor nervoase periferice, iar analgezicele neopioide antiinflamatoare nesteroidiene cu acţiune periferică pot exercita acţiuni analgezice asupra circuitelor medulare (21).

Un alt subiect de o importanţă crescândă este legat de influenţa hormonilor sexuali asupra funcţiei nociceptorului aferent primar. Astfel, neuronii din ganglionul spinal exprimă receptori pentru hormonii sexuali şi aceasta poate contribui la diferenţele legate de sex în privinţa inflamaţiei (cit. 21).

În sfârşit, bazele fiziologice şi diferenţele dintre durerea acută şi cronică sunt încă la începutul activităţii de explorare.

Investigaţii viitoare asupra acestor adevărate subiecte emergente de cercetare pot duce la importante descoperiri care vor orienta dezvoltarea abordărilor terapeutice viitoare ale durerii din inflamaţie (21).

Bibliografie

1. Abramson, S.B., Weissman, G. – „The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflamatory drugs", *Arthrit. Rheum.*, 1989, 32, nr. 4, pp. 1-9.
2. Ahluwalia, A., Perretti, M. – „B_1 receptors as a new inflammatory target. Could this B the 1 ?", *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, nr. 20, pp. 100-103.
3. Bennet, D.L.H., Mc Mahon, S.B., Rattray, M., Shelton, D.L. – „Nerve growth factor and sensory nerve function", in S.D. Brain, P.K. Moore (eds), *Pain and Neurogenic Inflammation*, Birkhauser Verlag, 1999, pp. 167-193.

CAPITOLUL 5

CRONOBIOLOGIA ȘI CRONOTERAPIA DURERII

Dana Baran

5.1. Bioritmurile: definiţii

Comportamentul organismelor vii se particularizează, încă de la nivelul ultrastructurilor atomo-moleculare şi până la cel al sistemelor de organe, prin manifestări oscilatorii endogene, repetitive şi, prin aceasta, anticipative. Sunt bioritmurile, pe care Societatea Internaţională de Cronobiologie le clasifică, în raport cu perioada (τ), astfel:

Ultradian (UD) – $t < 20$ ore

Circadian (CD) – 20 ore $\leq t \leq$ 28 ore

Dian (D) – 23,8 ore $\leq t \leq$ 24,2 ore

Infradian (ID) – $t > 28$ ore

Circaseptan (CS) – $t = 7 \pm 3$ zile

Circadiseptan (CDS) – $t = 14 \pm 3$ zile

Circavigintan (CV) – $t = 21 \pm 3$ zile

Circatrigintan (CT) – $t = 30 \pm 3$ zile

Circanual (CA) – $t =$ 1 an $\pm$ 2 luni

În cadrul ritmicităţii circanuale se disting variaţiile sezoniere.

La acestea se adaugă ritmurile multianuale, apropiate de periodicitatea soarelui, apreciată după erupţiile sale şi dinamica petelor solare (4, 50).

Dintre bioritmuri, ciclurile circadiene (CD) rămân, în general, pentru practica medicală, cel mai frecvent luate în consideraţie.

Existenţa însă a unui bioritm se precizează cu certitudine doar prin mijloacele statisticii ritmometrice (50). În mod curent, se determină:

- perioada – durata unei oscilaţii complete;
- frecvenţa – numărul de perioade pe unitatea de timp;
- amplitudinea – diferenţa dintre valoarea maximă şi media ajustată la ritm (MESOR) a curbei celei mai fitate datelor;
- acrofaza – momentul, exprimat în timp, al înregistrării valorilor maxime pe curba cosinus cea mai fitată datelor;

Scanned with OKEN Scanner

- batifaza – momentul, exprimat în timp, al înregistrării valorilor minime pe curba cosinus cea mai fitată datelor ;
- mesorul (MESOR – Midline Estimating Statistic of Rhythm) – valoarea medie între nivelurile minime şi maxime ale funcţiei (cosinus) cea mai adecvată datelor ;
- cosinorul – intervalul de siguranţă al parametrilor ritmului calculat prin media celor mai mici pătrate şi prin trasarea curbei cosinus cea mai fitată datelor culese, examinându-se ipoteza nulă pentru amplitudine printr-un test Fourier (Nelson, 1979).

O noţiune „cronomodulară", introdusă de F. Halberg în 1992, o constituie cronomul, definind expresia genetică şi epigenetică, interacţiunile ambientale complexe, manifestate sub forma ritmurilor care aduc informaţii asupra contribuţiei naturii şi nutrientelor la echilibrul dintre „chronos" şi „chaos", dintre ordine şi dezordine.

5.2. Substratul neuro-umoral al bioritmurilor nociceptive

Integrarea neuro-umorală şi controlul bioritmurilor se realizează, pentru mamifere, în cadrul nucleilor suprachiasmatici hipotalamici (NSC), metaforic supranumiţi „ceasul biologic" central. Li se alătură două importante ceasuri biologice secundare : retina şi glanda pineală (fig. 1).

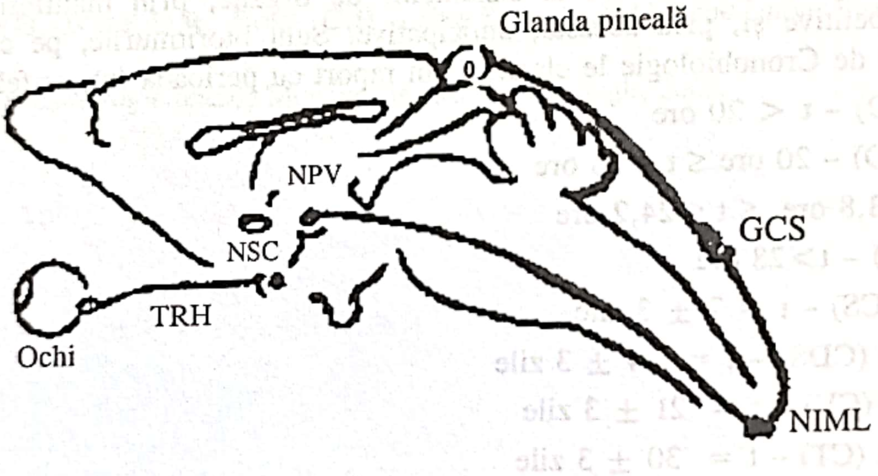


Figura 1. *Calea nervoasă polineuronală de transfer al informaţiei de fotoperioadă de la retină la glanda pineală*
NSC – nucleul suprachiasmatic hipotalamic ; NPV – nucleul paraventricular al hipotalamusului ; TRH – tractul retino-hipotalamic ; NIML – nucleul intermediolateral al măduvei spinării ; GCS – ganglionul cervical superior

Corecţia şi adaptarea bioritmurilor înnăscute, evoluând altfel în curs liber (*free running*), se datorează în primul rând stimulilor luminoşi şi alternanţei lumină – întuneric, iar în al doilea rând, stimulilor neluminoşi şi alternanţei activitate – repaus. Transmisia informaţiei se face de-a lungul tractului retino-hipotalamic şi fasciculului geniculo-hipotalamic (fig. 2).

Rolul de mediatori chimici pe aceste trasee de sincronizare la mediu îl joacă, în cazul semnalului luminos (fotic), substanţe precum aminoacizii excitatori, glutamic (L-glutamat) şi aspartic (L-aspartat), dar şi oxidul nitric (NO) şi histamina (H), acetilcolina (Ach), GABA (acidul gamma-aminobutiric), polipeptida S (PS) şi enkefalina (EK), pe când în cazul semnalului neluminos (nonfotic) se implică îndeosebi neuropeptida Y (NY) şi serotonina (5-HT).

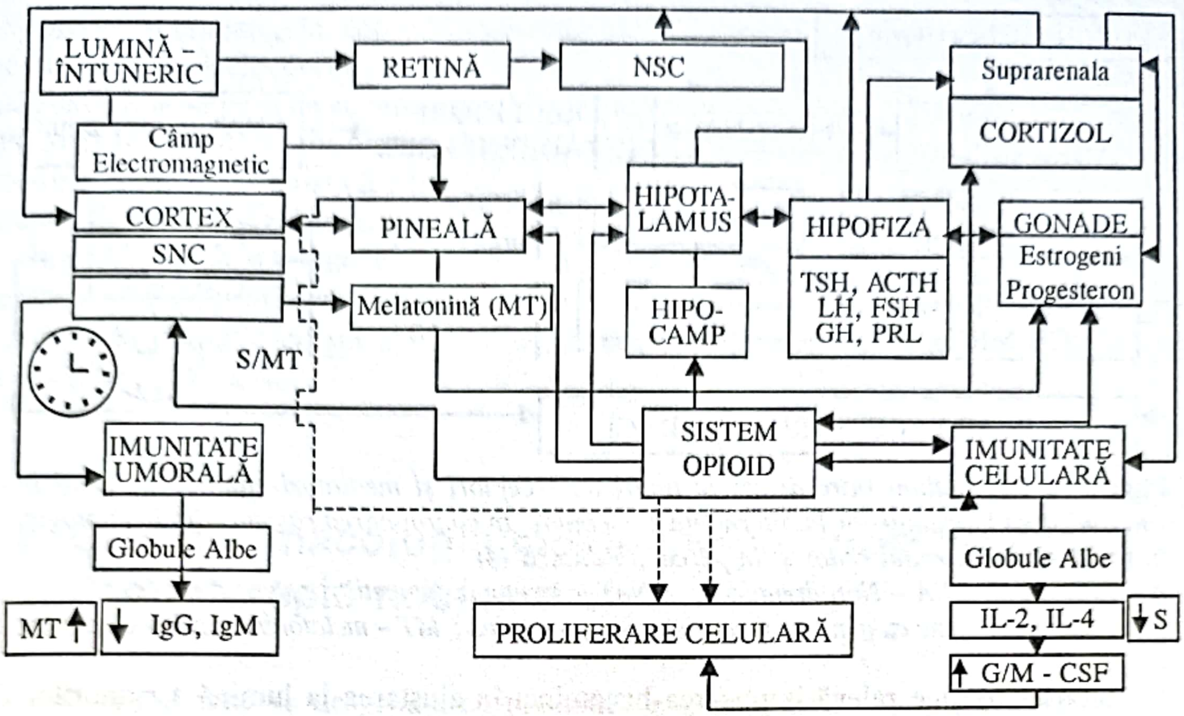


Figura 2. *Principalele relee ale integrării comportamentelor bioritmice la nivelul axului fotoneuroimunoendocrin (4)*

Un rol important revine, în acest context, receptorilor NMDA (N-Metil-D-Aspartat), funcţionând, totodată, ca nişte canale de calciu, utilizaţi atât de glutamat şi aspartat, cât şi de histamină (16). Aşa cum se ştie, receptorii celulari evoluează bioritmic (50), majoritatea respectând cicluri CD (fig. 3).

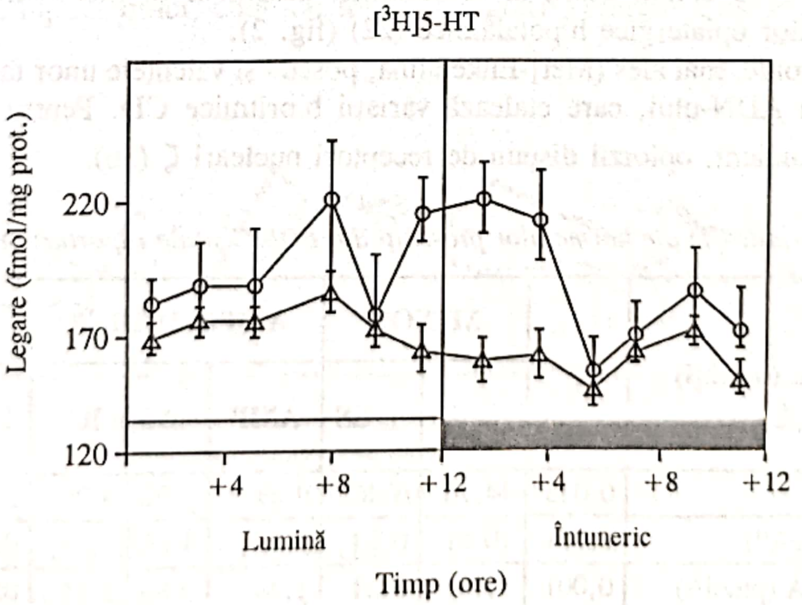


Figura 3. *Variaţii CD şi CA ale legării la receptori de [^{3}H]5-HT în hipocampul de şobolan evaluate în martie* o----o *şi în decembrie* ▲----▲ *(52)*

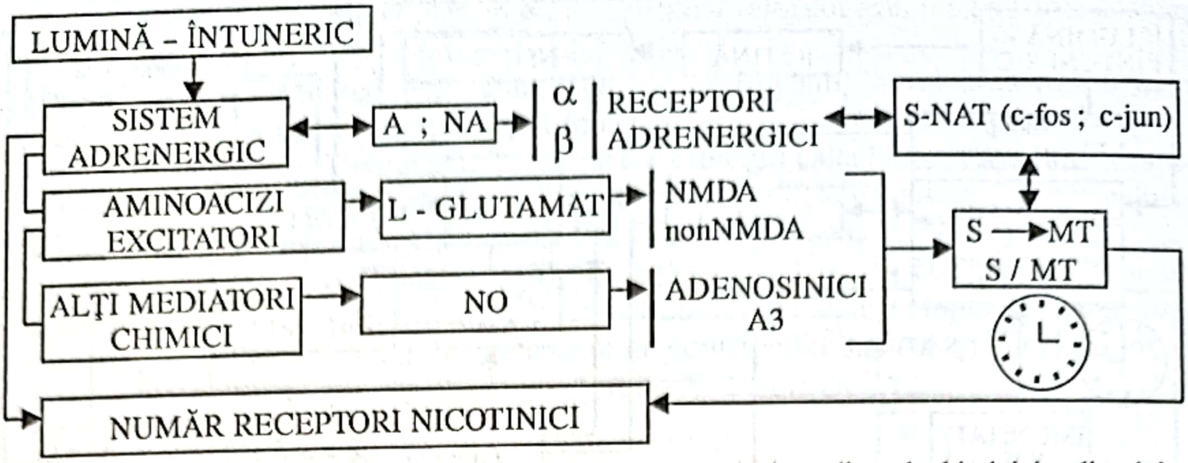


Figura 4. *Interacţiuni între diversele tipuri de receptori şi mediatori chimici implicaţi în sincronizarea bioritmurilor la alternanţa zi – noapte, în coordonarea răspunsului imunologic, în reglarea echilibrului redox şi în percepţia durerii (4)*
A – Adrenalină ; NA – Noradrenalină ; S-NAT – serotonin-N-acetiltransferază ; c-fos, c-jun – gene ceasornic (gene cu activare timpurie) ; S – serotonină ; MT – melatonină ; NO – oxid nitric

Cercetările recente relevă implicarea histaminei în ajustarea la lumină a ritmurilor CD la diverse specii de mamifere, prin intervenţia, probabil, tocmai asupra modulării răspunsului receptorilor NMDA, la glutamat (fig. 4). Aplicată experimental direct pe NSC, produce schimbări de fază, într-un mod identic luminii (16). În modularea bioritmurilor se implică, la rândul său, pineala, prin secreţia ritmică de melatonină (MT), guvernată, prin aferenţe adrenergice (NE), de ceasul hipotalamic al NSC. Se cunoaşte, în acelaşi timp, interferenţa acestor elemente cu **axul opioid endogen pineal** (Maestroni, 1989), precum şi **cu cel opioid hipotalamic** (12, 22) şi **hipocampic** (21, 22), pentru care s-au identificat, în egală măsură, oscilaţii CD cronogenetice (43). Steroizii gonadali interceptează, deopotrivă, sistemul opioid hipotalamic, alterând ritmul diurn al serotoninei, precursor al melatoninei şi prezumtiv modulator al căilor opiatergice hipotalamice (22) (fig. 2).

Peptidele opioide, mai ales [Met]-Enkefalina, posedă şi valenţele unor factori de creştere, inhibând sinteza ADN-ului, care etalează variaţii bioritmice CD. Pentru aceasta, similar hormonilor steroidieni, opioizii dispun de receptori nucleari ζ (56).

Tabelul 1. *Variaţii CD ale hormonilor proveniţi din POMC şi ale raporturilor dintre aceştia*

VARIABILE (unităţi)	P	MESOR		AMPLITUDINE			ACROFAZĂ (oră)	
		M	± ES	AMP	95% IC		Φ	95% IC
ACTH (pg/ml)	0,043	44,76	6,36	2,67	0,07	5,26	23:36	10:04
CORTIZOL (μg/dl)	0,001	10,51	0,33	5,29	4,66	5,92	08:28	10:04
β-ENDORFINĂ (pmol/l)	0,001	3,86	0,24	1,49	0,86	2,15	05:24	09:00
METENKEFALINĂ (pg/ml)	0,021	38,40	2,24	3,52	0,44	6,64	09:52	17:32
ACTH/CORTIZOL	0,001	5,71	0,92	3,48	1,39	5,58	21:40	23:56
ACTH/ENDORFINĂ	0,001	17,31	3,67	5,20	1,84	10,69	17:40	00:52
ACTH/METENKEFALINĂ	0,052	2,37	0,47	1,56				

p – semnificaţia statistică ; ES – eroarea standard ; AMP – amplitudinea ; M – media ; φ – Acrofaza ; IC – intervalul de încredere (15).

Merită subliniate, în această ordine de idei, ritmurile CD individualizate în plasmă pentru polipeptidele derivate din proopiomelanocortină (POMC) – ACTH, β-endorfină, metenkefalină –, ceea ce sugerează diferenţe ritmice CD de clivare a moleculei precursoare (POMC) în peptidele constitutive, biologic active (15). Parametrii cronobiologici, calculaţi conform metodelor statisticii ritmometrice, pentru aceste variabile şi raportul dintre ele, la adultul tânăr figurează în tabelul 1.

În procesul integrării neuro-umorale a bioritmurilor participă, desigur, indirect, sistemul nervos vegetativ, prin segmentul său simpatic, marcând acrofaza, adică amplitudinea maximă raportată la timp, în cursul zilei, dublat de cel parasimpatic, marcând acrofaza în cursul nopţii (50).

5.3. Cronofarmacologia medicaţiei antinociceptive. Cronoterapia nocicepţiei

Din cele menţionate se desprinde cu pregnanţă existenţa unui substrat morfofiziologic al corelaţiilor observate între căile nocicepţiei şi căile de reglare a bioritmurilor, fapt ce explică, pe de o parte, variaţiile CD ale sensibilităţii dureroase, constatate la diferite specii de mamifere, inclusiv la om (27, 28, 44, 53), iar pe de altă parte, justifică demersul cronoterapeutic în combaterea manifestărilor algice (2, 3, 6, 27, 28, 29).

Graficele reproduse în continuare ilustrează un orar al sensibilităţii nociceptive, la om, în cursul afecţiunilor cronice coronariene (fig. 5), reumatismale (fig. 6, 7), stomatologice (fig. 8) şi al migrenelor (fig. 9). Simptomatologia prodromală a cefaleelor vasculare migrenoase a sugerat, în plus, cercetătorilor afectarea nemijlocită a funcţionalităţii nucleilor suprachiasmatici hipotalamici, coordonatori ai integrării centrale a bioritmurilor (35, 46).

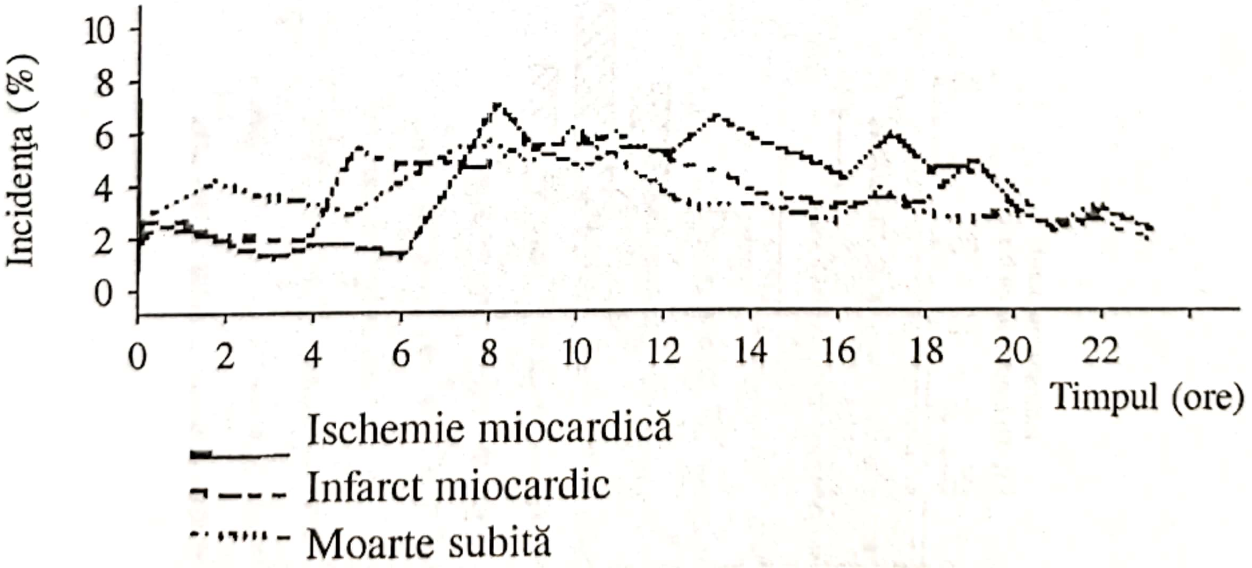


Figura 5. *Incidenţa matinală înaltă a infarctului miocardic, a crizelor dureroase din cardiopatia ischemică şi a morţii subite (57)*

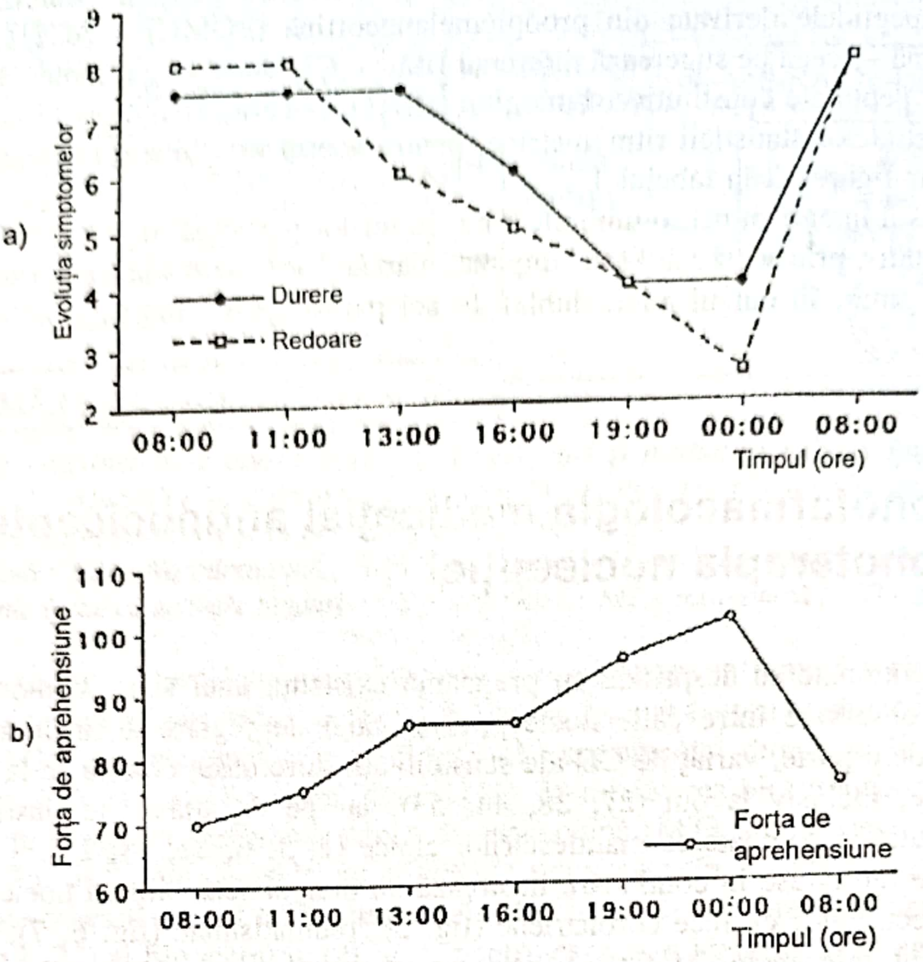


Figura 6. *Variații CD ale simptomelor la bolnavi cu artrită reumatoidă. Date obținute prin autoevaluare de către bolnavi aflați sub tratament cu Flurbiprofen, 100 mg, de două ori pe zi, administrat la orele 09 : 00 și 21 : 00 (26)*

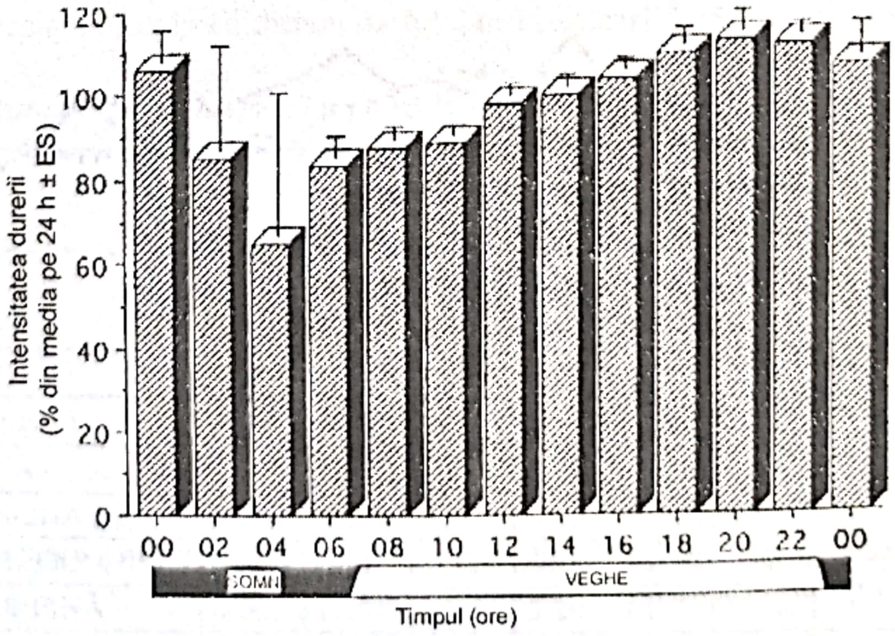


Figura 7. *Ritmuri CD ale intensității durerii la bolnavi cu osteoartrită. Evaluare pe 20 de bolnavi, timp de 7 zile consecutive. Valorile maxime se situează seara târziu și noaptea, în majoritatea cazurilor (6)*

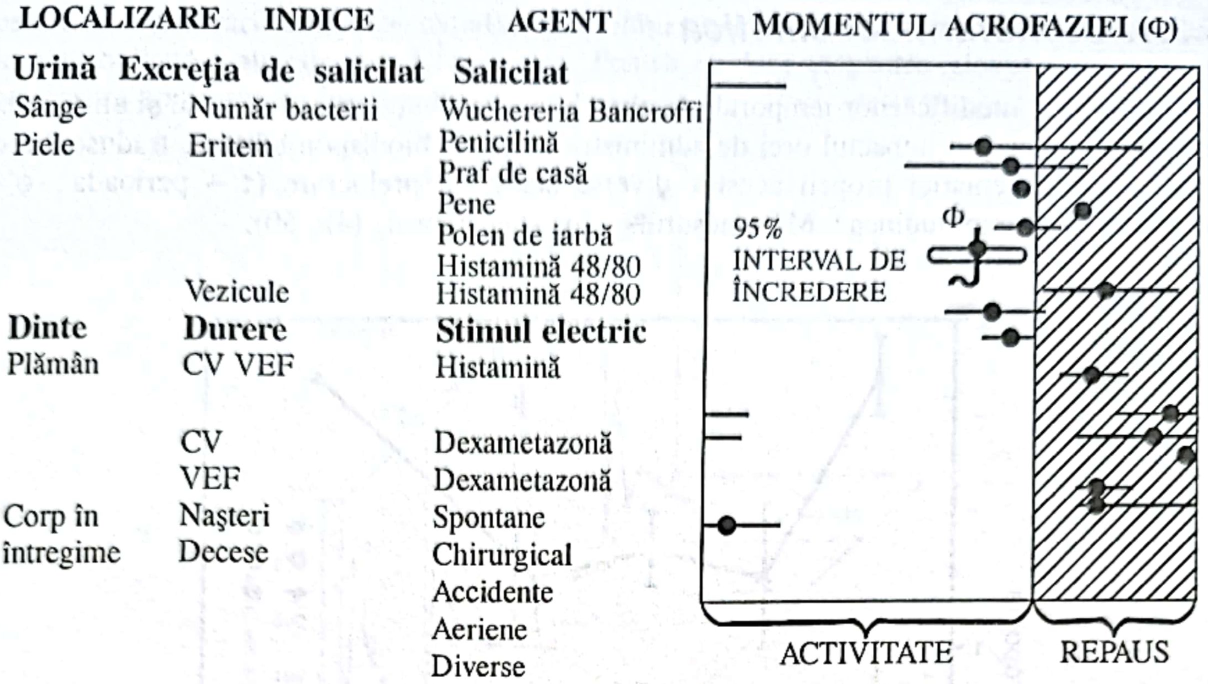


Figura 8. *Evoluţia CD a diverse evenimente biologice la om* (apud *Luce, 1970) (4)*

Sensibilitatea maximă la durere se exprimă printr-un timp minim de latenţă, aşadar, de reacţie la stimulul algogen, şi dovedeşte, după cum s-a văzut, caracter bioperiodic. În aceste circumstanţe, posibila utilitate a unui tratament cronooptimizat s-a impus.

Cronoterapia denumeşte, într-adevăr, o terapie temporalizată, bazată pe cronofarmacologie, adică pe o farmacologie definită în raport cu suma bioritmurilor (cronostructura) unui organism. Instituirea sa urmăreşte individualizarea şi valorificarea intervalelor de cronotoleranţă medicamentoasă sporită şi, eventual, *homeopatizarea* dozelor eficiente.

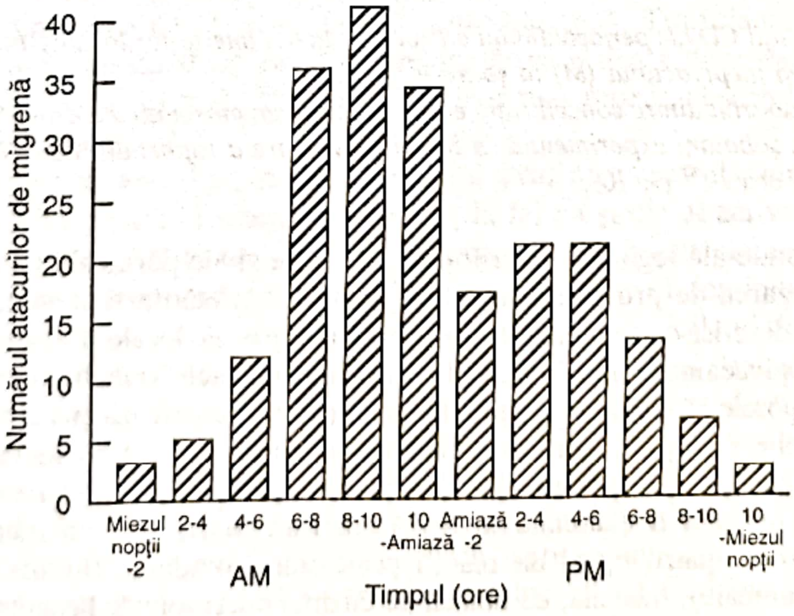


Figura 9. *Numărul atacurilor de migrenă urmărite pe intervale de câte două ore la 15 pacienţi (46)*

Cronofarmacologia, fundamentată, după 1960, de F. Halberg şi A. Reinberg, face apel la trei concepte: cronofarmacocinetica, cronestezia şi cronergia (42, 50).

Scanned with OKEN Scanner

5.3.1. Cronofarmacocinetica

Implică studiul modificărilor temporale în absorbţia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea unui drog, precizând impactul orei de administrare asupra biodisponibilităţii, traduse direct prin indicii matematici proprii acestor diverse stadii de prelucrare (τ – perioada; φ – acrofaza; A – amplitudinea; M – mesorul; Cos – cosinorul) (41, 50).

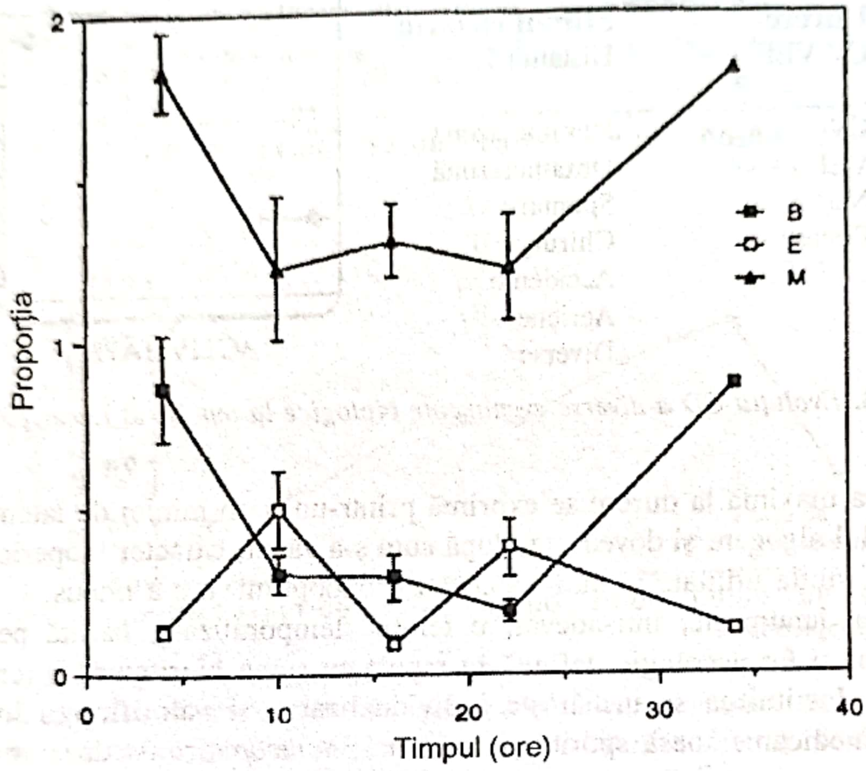


Figura 10. *Oscilaţii CD ale permeabilităţii eritrocitare la trei anestezice locale : bupivacaina (B), etidocaina (E) şi mepivacaina (M) la şoarece.*
Se calculează raportul dintre concentraţia eritrocitară şi cea plasmatică a drogului. Lidocaina, administrată la şobolani experimental, a înscris o valoare a raportului de 0,74 la ora 22^{00}, faţă de 0,44 la ora 10^{00} (9, 10).

Variaţii temporale ale legării drogurilor de eritrocite şi ale permeabilităţii de membrană, dependente de legarea de proteine plasmatice şi de proprietăţile fizico-chimice ale farmaceuticului, au fost descrise deocamdată numai pentru anestezicele locale (Lidocaina, Bupivacaina, Etidocaina şi Mepivacaina) (fig. 10, 11) şi pentru Indometacin (tabelul 2, 4, 5).

Variaţiile temporale ale metabolismului medicamentos se corelează cu activităţile bioritmice ale unor organe-cheie ori ţintă, cum sunt ficatul, plămânul, rinichiul, sângele, tubul digestiv. Drogurile liposolubile suferă, de regulă, o transformare în compuşi cu polaritate mai accentuată, înainte de a fi excretate în urină. În linii mari, schema metabolizării medicamentului comportă patru tipuri de reacţii principale: oxidarea (hidroxilare, N- sau D-dezalchilare, dezaminare), mediată, de obicei, de enzime microzomale hepatice (citocrom P_{450}), reducerea, hidroliza şi conjugarea (glucorono-/sulfo-conjugarea, metilarea, acetilarea ş.a.). Deci ritmurile metabolismului medicamentos se vor baza pe cele ale activităţii enzimatice hepatice şi ale fluxului sanguin de la acest nivel. Pentru medicamentele cu un coeficient înalt de extracţie hepatică, aşa cum sunt Lidocaina, Paracetamolul, Antipirina şi Propranololul, rolul preponderent revine fluxului sanguin local. Pentru celelalte, biotransformarea urmează

specificul organizării temporo-spaţiale a activităţii enzimatice din hepatocite, ce poate lua alura ultradiană, sau circadiană, mai ales. Pentru oxidare şi pentru glucuronoconjugare, acrofaza se apreciază în jurul orei 14 : 00.

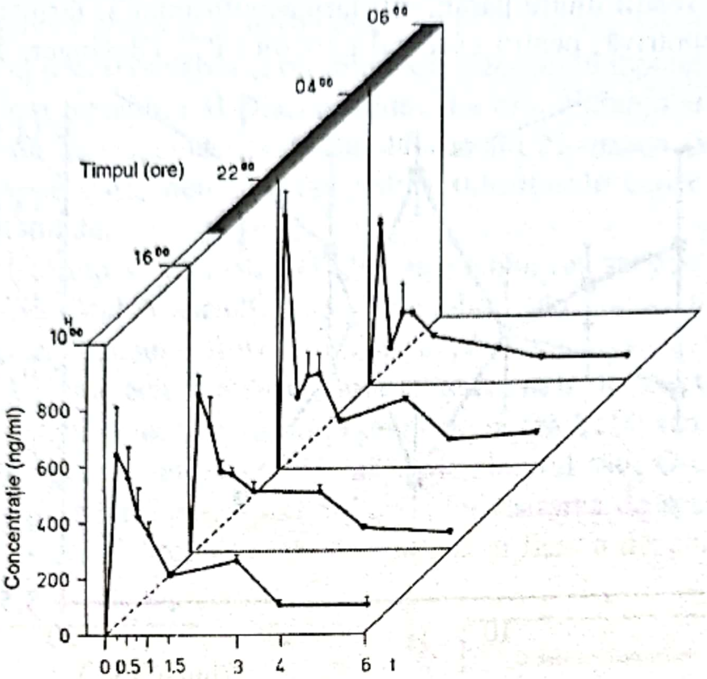


Figura 11. *Cronocinetica bupivacainei la şoarece (9)*

Studii clinice şi experimentale (Bruguerolle *et al.*, 1984) relatează variaţii ale parametrilor cinetici ai absorbţiei Lorazepamului la om, în condiţii de post (repaus digestiv) şi de postură (orto-/clinostatism) controlată. Viteza constantă de absorbţie şi timpul de înjumătăţire a absorbţiei s-au schimbat semnificativ, o dată cu ora de administrare, absorbţia fiind mai rapidă dimineaţa decât seara. O altă benzodiazepină, Triazolamul, are un timp de înjumătăţire a absorbţiei de două ori mai prelungit seara decât dimineaţa (Smith *et al.*, 1986 ; Bruguerolle *et al.*, 1984). Propranololul este mai repede absorbit dimineaţa decât seara (Lagner şi Lemmer, 1988).

Postura influenţează absorbţia orală a drogului prin afectarea fluxului sanguin local, consecutiv oscilaţiilor presiunii arteriale generale, la fel ca şi ciclul activitate – repaus sau veghe – somn ori, pe de altă parte, ritmurile circamensuale (circatrigintane), cu ansamblul nuanţărilor psihoneuroimunoendocrine, mai pregnante la sexul feminin, cu numeroase direcţii de proiecţie organice şi sistemice (Bruguerolle, 1983). Salicilatul de sodiu, de pildă, înregistrează o absorbţie maximă la jumătatea ciclului menstrual. Mai contribuie interacţiunea cu alte farmaceutice, vârsta, dar, în mod specific, caracterul lipofil al produsului medicamentos ce pare a-i înlesni absorbţia în priza matinală, ca şi, în sens larg, formula sa galenică.

Variaţiile temporale ale biodistribuţiei CD a drogurilor marchează, frecvent, acrofaza în primele ore ale după-amiezii. Cât priveşte variaţiile temporale ale legării drogurilor la proteinele plasmatice, investigaţiile la om au relevat, spre exemplu, cele mai mici niveluri de Diazepam liber (cea mai marcată legare de proteine) şi de Carbamazepină liberă, ca apărând dimineaţa (Naranjo *et al.*, 1980, respectiv Riva *et al.*, 1984).

Variaţii temporale ale activităţii enzimatice ultra- sau circadiene se descriu pentru metabolismul oxidativ al unor droguri ca Aminopirina, p-nitroanisol ori Hexobarbital, celelalte reacţii de N-metilare (Aminopirina), hidroxilare (Fenobarbital) sau de metilare (p-nitroanisol) fiind în concordanţă sau complementaritate de fază cu oxidările (4).

S-a dovedit un ritm CD al activităţii hexobarbitaloxidazei (Nair, 1974) în legătură cu alternanţa lumină – întuneric, dispărând la abolirea acestei succesiuni prin lumină ori întuneric continui (fig. 12). Faptul că activitatea maximă a hexobarbitaloxidazei hepatice (ora 22,00) corespunde duratei minime de somn, la şobolan, subliniază implicaţiile clinice ulterioare ale acestei relaţii dintre parametrii farmacodinamici şi farmacocinetici. Oscilaţii CD s-au descris, deopotrivă, pentru sistemul citocrom P_{450} (Bélanger, 1988).

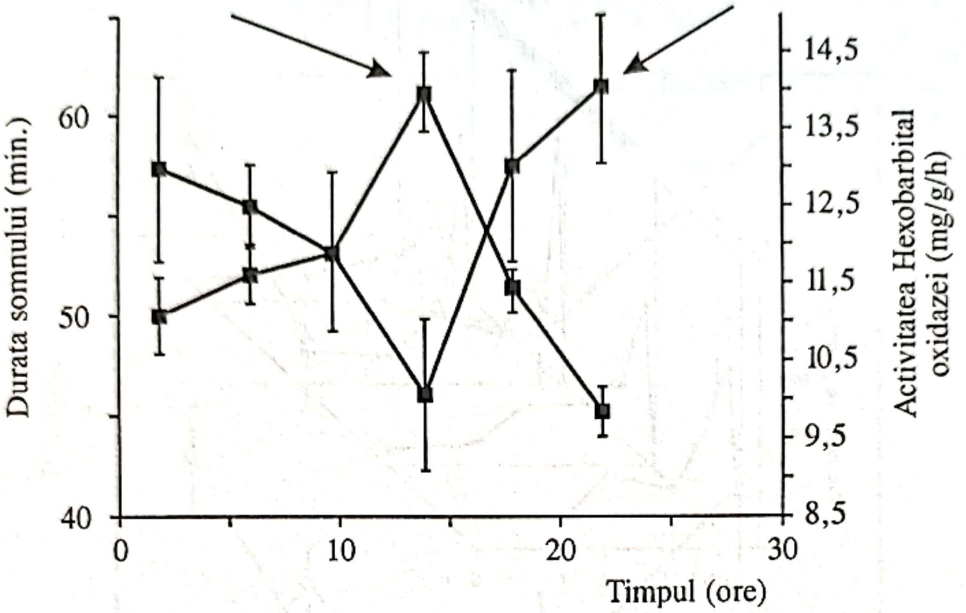


Figura 12. *Relaţia inversă de fază dintre variaţiile CD ale duratei somnului indus de hexobarbital şi activitatea hexobarbital oxidazei hepatice, la şobolani (după Nair, 1974)*

Variaţiile temporale ale fluxului sanguin hepatic antrenează modificări CD ale perfuzării hepatice şi, în consecinţă, ale clearance-ului medicamentului. Experienţele pe şobolani plasează acrofaza CD a fluxului sanguin hepatic noaptea, în faza lor activă. La om, investigaţiile, destul de reduse, pe subiecţi sănătoşi în decubitus au indicat o valoare maximă la ora 8 : 00, când şi fluxul sanguin în tractusul digestiv înscrie acrofaza (Lemmer, Nold). Klotz şi Ziegler (1982) au mai relatat, tot la subiecţi umani, variaţii CD ale clearance-ului hepatic ale unei benzodiazepine, având o proporţie înaltă de extracţie în ficat, Midazolamul, ce prezintă astfel un clearance plasmatic mai crescut dimineaţa (tabelul 3).

Dovezile indirecte asupra variaţiilor temporale ale metabolismului medicamentos se referă la dozarea metaboliţilor, care, deşi inactivi farmacologic, exprimă gradul capacităţii de metabolizare. În acest cadru se clasează studiile privind conjugările, hidrolizele, oxidările şi demetilările.

I. Studiul conjugărilor cu acid glicuronic evidenţiază o cronocinetică, de pildă, a Procainamidei şi a metabolitului ei principal, N-acetoprocainamida. La şobolani, eliminarea acestor doi compuşi are ritm CD, cu maxima noaptea (faza de activitate) (Bruguerolle, Jadot, 1985). La om, analizele lui Queneau *et al.* (1984) au relevat acelaşi lucru pentru Ketoprofen şi metabolitul său glicuronoconjugat.

Sulfoconjugarea a fost urmărită pentru Acetaminofen şi Salicilamidă, care produc o depleţie pronunţată a depozitelor serice şi tisulare de sulf anorganic, ca droguri ce suferă această prelucrare. Scăderea sulfului anorganic seric se asociază cu o mai scăzută sulfoconjugare hepatică. Nivelul sulfului anorganic este reglat prin aportul proteic şi prin mecanism renal, când la concentraţii mici, reabsorbţia tubulară este sporită, iar clearance-ul diminuat. Ritmurile CD ale sulfului organic, cu un minim dimineaţa sau după-amiaza devreme (între 7 : 00 şi 15 : 00, în medie ora 11 : 00) şi un maxim seara (între 15 : 00 şi 23 : 00, în medie ora

19 : 00), nu au fost perturbate de Acetaminofen, utilizat întâmplător. În schimb, folosit subcronic, a redus amplitudinea concentraţiei sulfului seric. Farmacocinetica drogului incluzând sulfoconjugarea, nu a variat însă după administrarea sa la ora 8 : 00 şi 14 : 00, în ciuda acrofazei postprandiale a oligoelementului seric (Hoffman, Wallace, Verbeck, 1990).

Acetilarea la şobolan apare maximă la ora 4 : 00.

II. Hidroliza : din decarboxilarea şi hidroliza Clorazepatului dipotasic rezultă N-desmetil-diazepam, ca principal metabolit al Diazepamului. La om, Naranjo *et al*. (1980) au sesizat niveluri mai înalte de Diazepam şi N-desmetildiazepam dimineaţa (9 : 00). Nakano *et al*. (1984) confirmă aceste date, demonstrând valori ridicate ale concentraţiei de Diazepam consecutiv prizei matinale.

III. Oxidarea : Nakano şi Hollister (1978) au comunicat variaţii CD ale reacţiilor de hidroxilare la om, evaluând Nortriptilina şi metabolitul său major, 10-hidroxinortriptilina, ale căror niveluri plasmatice au fost mai crescute după priza matinală, faţă de cea vesperală.

IV. Demetilări : Indometacinul retard, administrat la om la ora 20 : 00, atinge concentraţii plasmatice mult mai stabile decât în cazul prizelor de la ora 8 : 00 sau 12 : 00, când valorile plasmatice au fost temporar mai înalte (23, 28). Metabolitul său, O-desmetilindometacinul plasmatic, are niveluri semnificativ sporite după administrarea de seară, probând că există modificări CD ale vitezei şi proporţiei de demetilare în ficat a drogului (fig. 13).

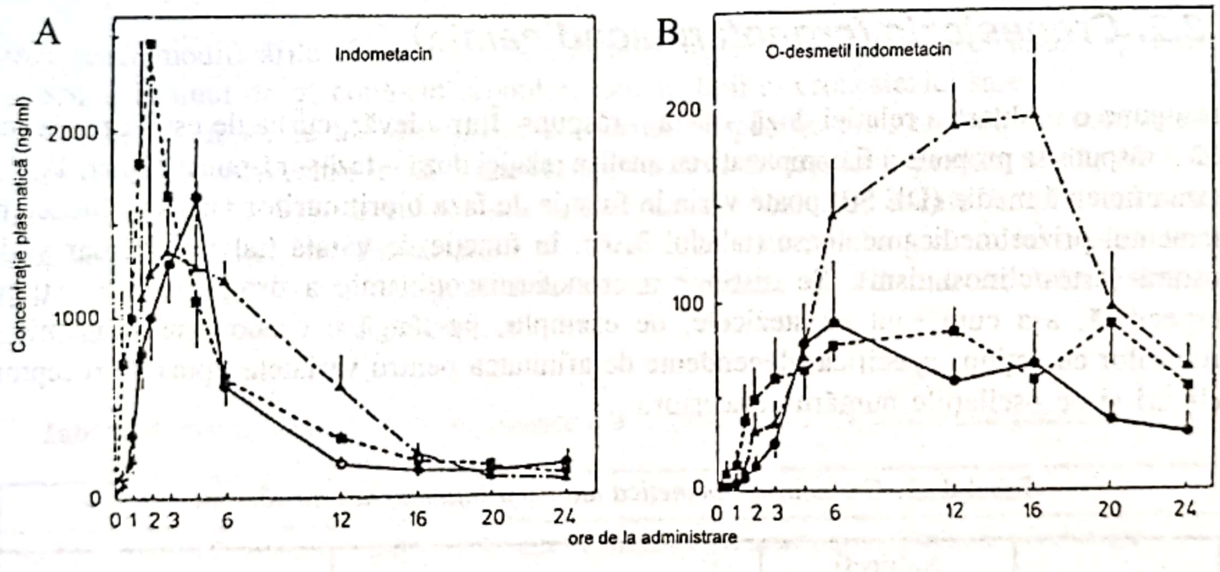


Figura 13. *Variaţii ale concentraţiei plasmatice ale Indometacinului (A) şi O-desmetil-indometacinului (B) la bolnavi cu artrită reumatoidă (formă uşoară) în cazul unei prize orale unice (75 mg) de Indometacin, cu eliberare susţinută, administrat în trei momente diferite ale zilei : 09 : 00 ; 12 : 00 ; 20 : 00 (23)*

Trebuie, totodată, avut în vedere că ritmurile CD ale eliminării hepatice a medicamentelor şi agenţilor chimici toxici se schimbă cu vârsta. Astfel, oscilaţiile CD ale aceluiaşi Indocid la bătrâni, la care şi consumul medicamentului este mai frecvent, ar putea fi afectate, fiind de aşteptat ca şi incidenţa fenomenelor adverse să sporească. Totuşi, se constată că, de fapt, modificarea ritmurilor farmacocinetice şi biologice a numeroase funcţii, la vârstnici, îmbunătăţesc toleranţa la medicamente şi efectele lor terapeutice.

Variaţiile temporale ale excreţiei medicamentului, pe lângă eliminarea prin materii fecale, transpiraţie ori salivă, cu o pondere mai mică, se referă, în special, la calea renală de depurare. Eliminarea renală concordă cu ritmurile CD ale filtrării glomerulare, fluxului plasmatic renal, pH-ului urinar, reabsorbţiei tubulare, aspecte expuse încă din 1979 de către

inv. 154833

Scanned with OKEN Scanner

Cambar *et al.*, la care se adaugă, desigur, proprietăţile fizico-chimice nemijlocite ale drogului. Modulând indirect cronofarmacocinetica locală, pH-ul urinar intervine, bunăoară, în excreţia hidroclorotiazidelor, amfetaminelor, barbituricelor, penicilinei (Brater şi Chennavasin, 1984 ; Reinberg *et al.*, 1984). La nivel renal au efect drogurile antihipertensive ca β-blocantele, diureticele care, ca şi Verapamilul şi Captoprilul, prezintă ritmuri CD ale cronergiei lor, în funcţie de stadiul CD de administrare (4).

Modificările nictemerale ale hemodinamicii renale comportă un maxim diurn, susţinând observaţia eliminării diurne predominante, ce este cam cu 20% superioară celei nocturne (Mouvereux, 1985). Droguri acide, cum este salicilatul de sodiu, cunosc o excreţie mai accelerată după o priză de seară decât de dimineaţă (Reinberg *et al.*, 1975). În conturarea ritmului depurării renale, caracterul hidrosolubil al drogului se manifestă mai accentuat decât caracterul lipofil al acestuia (20, 50). Lipofilia mediază dependenţa de faza ritmului CD a cineticii diferitelor substanţe farmaceutice, printre care şi a antiinflamatoarelor de tipul Fenilbutazonei sau Indocidului, puţin hidrosolubile. Din contra, medicamentele prin excelenţă hidrosolubile, precum antipirina sau paracetamolul, nu manifestă variaţii CD ale absorbţiei. Lipo-/hidrofilia, proporţia legării de proteine şi greutatea moleculară a drogurilor au determinat oscilaţii CD ale valorilor lor plasmatice.

5.3.2. Cronestezia (cronofarmacodinamia)

Presupune o evaluare a relaţiei doză – fază – răspuns. Într-adevăr, curba de estimare clasică fază – răspuns se propune a fi completată cu analiza relaţiei doză – fază – răspuns (Miller, 1993). Doza eficientă medie (DE 50) poate varia în funcţie de faza bioritmurilor farmacocinetice în momentul prizei medicamentoase (tabelul 3, 4), în funcţie de vârstă (tabelul 2), dar şi de postură (orto-/clinostatism). Se distinge o cronofarmacodinamie a drogurilor cu acţiune nespecifică, aşa cum sunt anestezicele, de exemplu, pe lângă o cronofarmacodinamie a drogurilor cu acţiune specifică, dependente de afinitatea pentru variatele tipuri de receptori celulari şi de oscilaţiile numărului acestora.

Tabelul 2. *Cronofarmacocinetica unor antiinflamatoare la vârstnici*

Drog	Subiecţi Nr./Sex/Vârstă	Dozaj / orele de administrare	Observaţii
Acetaminofen	10 bărbaţi 76 ani	1000 mg/p.o./d.u. ; 7,00-19,00	T 1/2 mai mare la ora 21,00 Cmax, Tmax, AUC, ns.
Indometacin	10 bărbaţi 74 ani	75 mg/e.l./p.o./d.u. şi dr. 4d ; 9,00-21,00	Tmax mai lung la ora 21,00, Cmax, T 1/2, ns.

e.l. – forme cu eliberare lentă ; p.o. – per os ; d.u. – doză unică ; d.r. – doză repetată ; ns. – nesemnificativ ; T1/2 – timpul de înjumătăţire a eliminării ; AUC – aria de sub curba concentraţiei plasmatice ; nr. – numărul de subiecţi (10)

Cronestezia aduce în atenţie modificările temporale ale susceptibilităţii biologice ce le include pe cele ale permeabilităţii membranare, ale receptorilor celulelor-ţintă sau ale organelor cărora celulele le aparţin etc., cu alte cuvinte, variaţiile temporale ale modului de acţiune a medicamentului, adică ale farmacodinamiei sale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3. *Cronofarmacocinetica unor droguri antinociceptive administrate în perfuzie i.v. cu viteză şi doze constante*

Drog	Stare / Nr. subiecţi	Adm. / Dozaj	Observaţii esenţiale
Bupivacaina	Bolnavi adulţi (intervenţie chirurgicală), nr. 13	Perfuzie periduralã continuă timp de 36 de ore a 25 mg/kg/oră	Clearance-ul plasmatic cel mai ridicat la ora 6,30
Ketoprofen	Bolnavi adulţi (sciatică), nr. 8	Perfuzie i.v. continuă timp de 24 ore a 5 mg/kg/zi	Variaţiile nivelurilor plasmatice cu un vârf la ora 21,00
Midazolam	Subiecţi adulţi sănătoşi, nr. 5	Perfuzie i.v. continuă timp de 24 ore a 0,025 mg/kg/oră precedată de un bolus a 0,05 mg/kg	Nivelurile plasmatice mai ridicate în cursul nopţii, semnificative doar la un subiect

i.v. = intravenos (9, 10)

5.3.3. Cronergia

Reprezintă modificările ritmice ale răspunsului organismului la efectul total – pozitiv şi negativ – al unui drog, conform cronofarmacocineticii şi cronesteziei sale.

Variaţiile temporale ale drogurilor acţionând nespecific s-au atribuit în mod esenţial schimbărilor de permeabilitate ale membranelor pentru diverşi ioni, precum Ca^{2+}, Na^{+}, Cl^{-}. Reinberg *et al.* (1977) au relatat cronoeficienţa anestezicelor locale în practica stomatologică: Lidocaina, bunăoară, induce o anestezie mai îndelungată administrată la ora 15:00 decât la ora 9:00, doza utilă se poate diminua, iar efectele secundare sunt mai atenuate, datorită unor atare mecanisme.

Tabelul 4. *Variaţiile cronofarmacocinetice ale câtorva anestezice locale sau generale la om*

Drog	Dozaj / cale	Observaţii
Bupivacaina	Perfuzie periduralã cu viteză constantă timp de 36 ore – 0,25 mg/kg/h	Variaţii circadiene ale nivelurilor Bupivacainei plasmatice, în ciuda dozei constante perfuzate. Clmax la ora 6,30
Hexobarbital	500 mg/per os tratament acut	Cmax cea mai ridicată şi cel mai scurt Tmax la ora 2,00
Lidocaina	0,65 mg/kg/inj.i.p. tratament acut	Cea mai înaltă arie sub curba concentraţiei plasmatice (AUC) la ora 15,30

tratament acut: i.p. – intraperitoneal; p.o. – per os; Cmax – concentraţia plasmatică maximă; Tmax – timpul atingerii Cmax; Cl – clearance plasmatic (9, 10)

Variaţiile temporale ale drogurilor acţionând specific au evidenţiat cicluri circadiene, circatrigintane şi circanuale (sezoniere), în principal, pentru receptorii α_1-, α_2-, β_1-, β_2-adrenergici; muscarinici – colinergici, dopaminergici, 5-HT1, 5-HT2 – serotoninergici, adenozinici, opiatergici şi GABA-ergici (fig. 14) (52, 55).

Scanned with OKEN Scanner

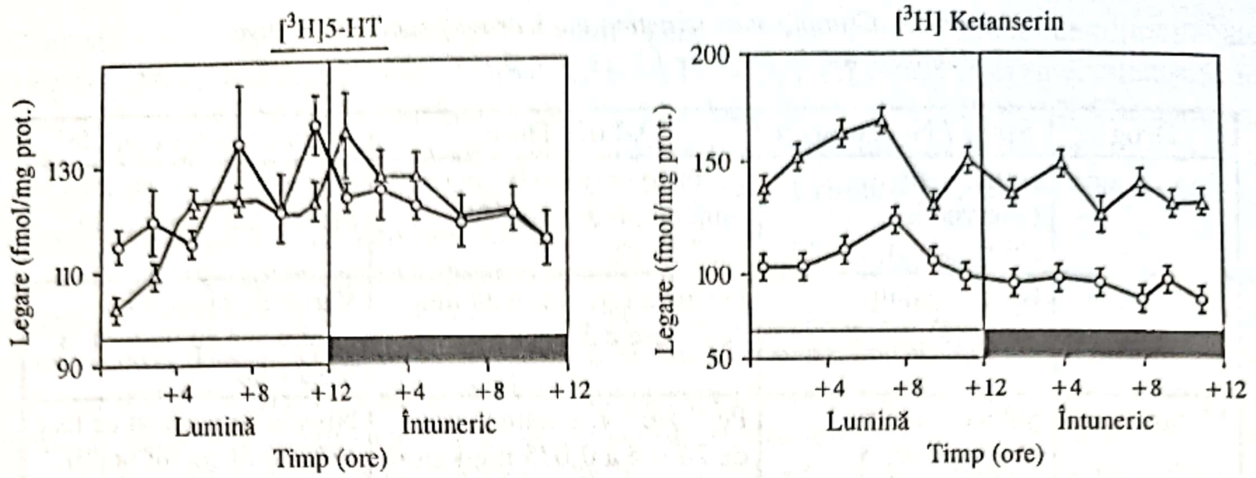


Figura 14. *Variații CD și CA ale legării la receptori de [³H]5-HT și [³H]5-HT ketanserin, evaluate pe cortex de șobolan în martie* o----o *și în decembrie* ▲----▲ *(52)*

Scopul cronofarmacologiei va fi deci acela de a investiga modificările cantitative și calitative ale eficienței drogurilor, paralel influenței lor asupra cronostructurii organismului tratat, în vederea cronobiooptimizării schemelor terapeutice. Pentru că, într-adevăr, medicația nu doar suportă rigorile cronotipului unui subiect căruia îi este administrată, ci, la rândul său, pe lângă alte reacții adverse, o poate avea și pe aceea a perturbării bioritmurilor acestuia.

Astfel, de exemplu, estimarea comparativă a impactului a două anestezice generale, Ketamina și Eterul, în priză matinală (09 : 00) asupra amplitudinii (AMP), acrofazei (φ) și mesorului (M) temperaturii corporale (T), frecvenței cardiace (FC) și activității motorii (AM), la șobolani, a evidențiat diferențe semnificative. M, φ, și AMP au scăzut pentru T și FC, iar pentru AM, a crescut M, pe când φ s-a micșorat, iar AMP nu s-a schimbat, sub ketamină. Sub eter, alterările au fost mai puțin marcate : a diminuat AMP pentru T și FC, pe când φ a sporit pentru AM. Unele dintre aceste consecințe ale anesteziei generale au persistat în primele trei zile după experiment (19). Ketamina acționează ca antagonist NMDA, potențând, de asemenea, analgezia cu opiacee (34).

5.3.4. Cronotoxicologia antinociceptivelor

Orice abordare cronofarmacologică a unui drog începe prin testarea cronotoxicității sale acute, determinându-se, cel mai frecvent, doza letală medie (DL 50), în funcție de momentul administrării (11). Aceasta descrie oscilații temporale repetitive, ceea ce arată că toxicitatea unui medicament poate fi controlată prin raportare la bioritmuri, la intervalele de cronotoleranță sporită și de cronorisc redus (fig. 15).

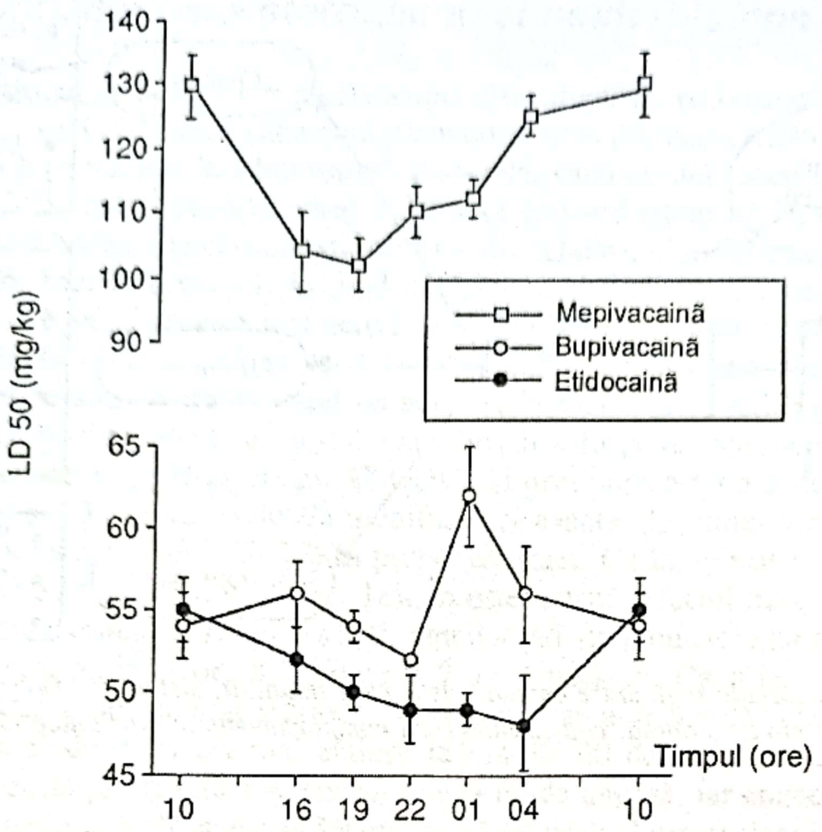
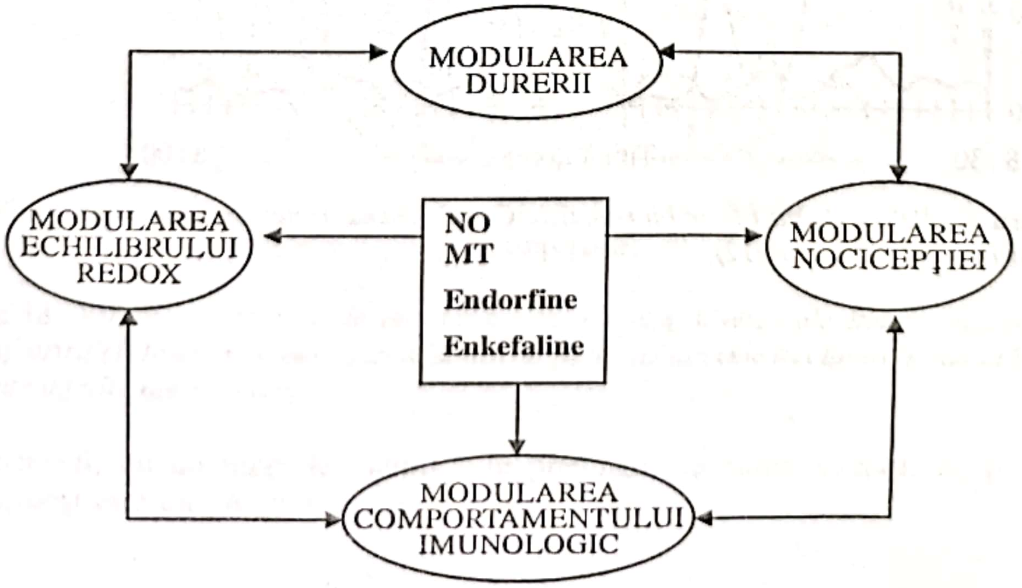


Figura 15. *Modificări CD ale DL 50 în cazul a trei anestezice, la şoarece (11)*

5.4. Medicamente cu valenţe analgezice

Toate aceste principii se verifică în cazul evaluării temporalizate a valenţelor analgezice atât ale antiinflamatoarelor nesteroidiene, cât şi ale celor steroidiene, precum şi ale antagoniştilor mediatorilor inflamaţiei şi ale unor imunomodulatori, pe lângă cele ale anestezicelor şi narcoticelor, categorii farmacologice acţionând asupra unor procese strâns interdependente (fig. 16, 17).

IL (Interleukinele), ca şi NO (monoxidul de azot), mediază de asemenea durerea de natură inflamatorie, controlabilă prin analgezice periferice (18).



Scanned with OKEN Scanner

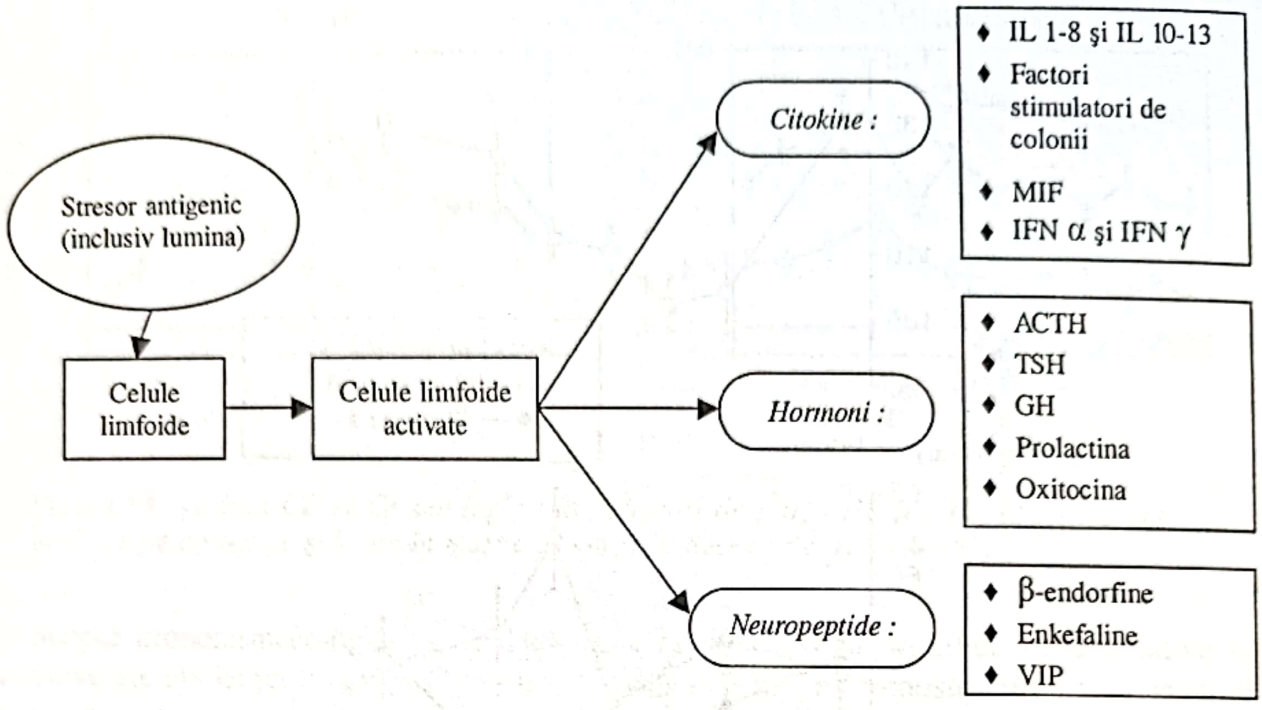


Figura 16. *Molecule reglatoare comune sistemului imunitar, sistemului nervos şi sistemului endocrin, definind, totodată, cadrul integrării comportamentale bioritmice (5, 54)*

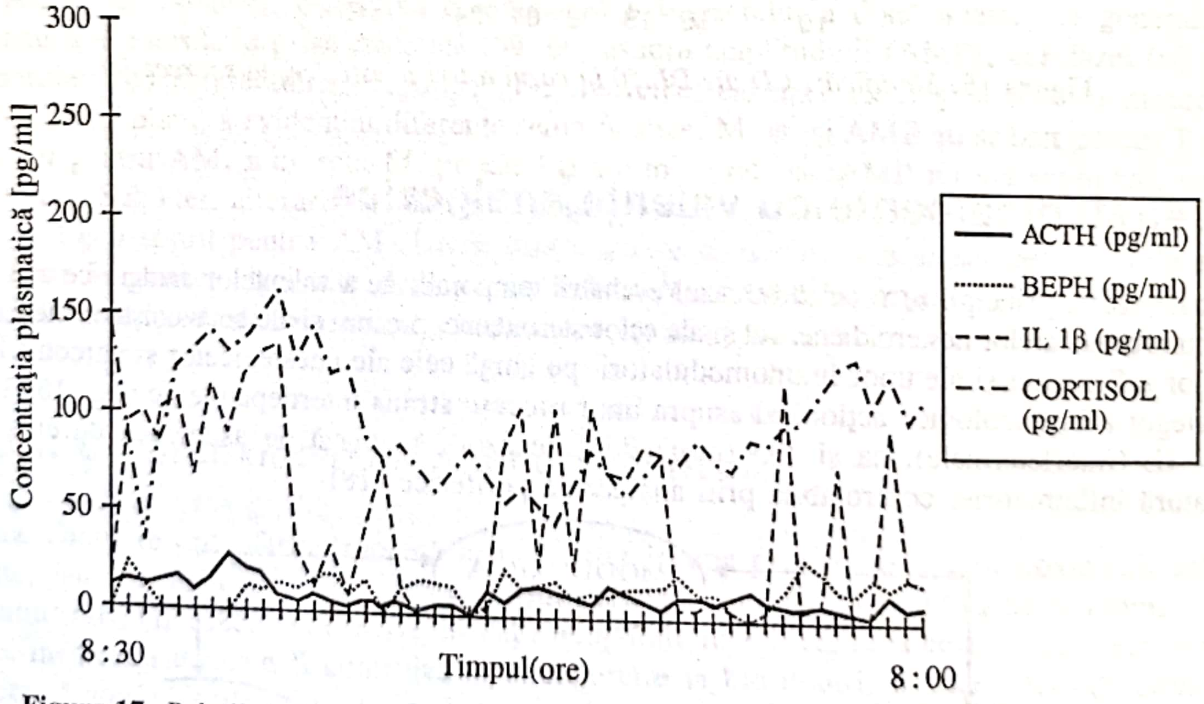


Figura 17. *Relaţii de fază între bioritmurile CD ale β-endorfinei (BEPH), IL-1β, ACTH-ului şi cortizolului plasmatic (12)*

Scanned with OKEN Scanner

5.4.1. Antiinflamatoare steroidiene şi nesteroidiene

Dacă pentru cortizol şi derivaţii antiinflamatori steroidieni se recomandă cronoterapia în priză matinală (ora 08 : 00), medicaţia antiinflamatorie nesteroidiană (AINS) este, de regulă, de două ori mai bine tolerată în administrare vesperală, când efectele secundare sunt de 7%, faţă de 32% în priza matinală. Răspunsul inflamator etalează ritmuri UD, CD şi CA legate de multiplii factori hematologici, chimici, hormonali, celulari, ei înşişi cu variaţii periodice. Răspunsul antiinflamator urmează, în mod egal, atare ritmuri. Astfel, inhibarea migrării leucocitare de către salicilaţi este mai activă iarna decât vara (Warne şi West, 1978).

Administrarea la orele 11 : 00 şi 15 : 00 a 100 mg Indometacin a alterat semnificativ ritmul CD al temperaturii bucale, testul de adunare la întâmplare, reflexul de îndemânare ochi – mână, dispoziţia afectivă, instalarea oboselii, forţa de aprehensiune a mâinii, dimensiunea articulaţiilor, pH-ul urinar, 17-OHCS şi presiunea arterială. În schimb, dozele primite la 19 : 00 şi 23 : 00 nu au dus la modificări relevante ale ritmurilor CD investigate. Şi efectele nervos centrale sunt minime în priza vesperală. Ca întotdeauna, se înregistrează şi diferenţe reactive interindividuale (fig. 18). În osteoartrită, efectul maxim al Indocidului apare pentru administrarea de la ora 12 : 00, ameliorând simptomatologia cu 65% la 3 din 4 bolnavi, iar pentru priza de ora 8 : 00 doar la 2 din 4 pacienţi. Ca şi la Aspirină, reacţiile adverse gastrointestinale sunt accentuate în administrarea matinală: leziunile gastrice cauzate rezultă a fi de două ori mai extinse la ora 10 : 00 decât la ora 22 : 00. În plus, acţiunea antiagregantă plachetară a Aspirinei este la fel de intensă, iar concentraţia sanguină maximă (Cmax) mai joasă. Noaptea se înregistrează un peak al prostaglandinelor cu acţiune protectoare faţă de hiperaciditatea fiziologică din acest interval, ce protejează concomitent contra unei atare medicaţii (tabelul 5).

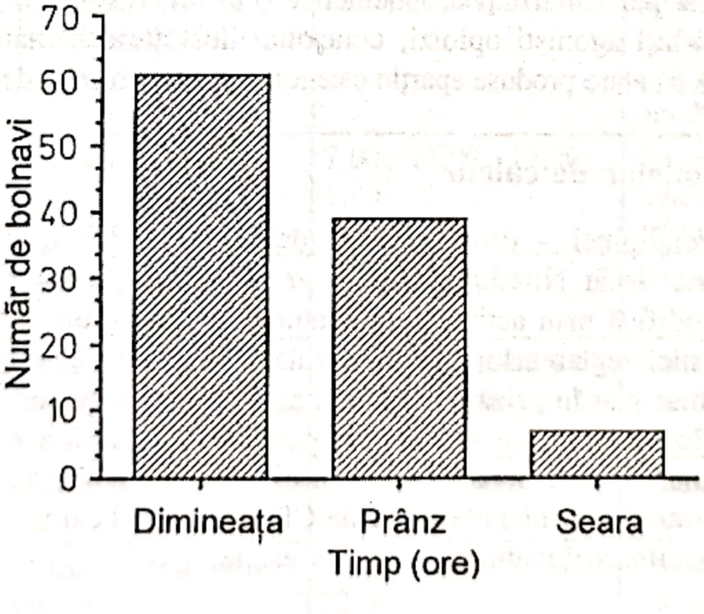


Figura 18. *Variaţii dependente de bioritm pentru efectele adverse ale Indometacinului la pacienţi artritici. Indometacinul a fost administrat fiecăruia din cele trei loturi în studiu în trei momente diferite ale zilei (30)*

Tenoxicamul, cu un timp de înjumătăţire prelungit, se administrează, de preferinţă, dimineaţa, deşi este tot un antiinflamator nesteroidian.

Scanned with OKEN Scanner

Flurbiprofenul, folosit în artrita reumatoidă în doză de 200 mg de două ori pe zi, s-a demonstrat a fi mai activ decât în patru prize a câte 100 mg.

Ketoprofenul atinge o concentrație maximă de două ori mai ridicată administrat la ora 7 : 00 în osteoartrită, după unii autori. Decousus *et al.* (1990) semnalează o Cmax pentru priza de ora 21 : 00. Oricum, toleranța maximă se arată a fi de două ori mai mare seara decât dimineața. Administrat în perfuzie continuă, în ritm de 5 mg/kg/zi a câte 2 ml/h substanță activă, nu duce la niveluri plasmatice constante, observație valabilă și pentru alte categorii medicamentoase. Această particularitate evidențiază existența ritmurilor CD de metabolizare și deci adevărul principiilor cronofarmacologice.

Absorbția antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) nu depinde de orarul meselor. Optimizarea tratamentului individual cu AINS va avea de ținut cont, în consecință, de ritmul CD al intensității maxime a semnelor și simptomelor bolii, care ghidează orarul terapiei în osteoartrite și artritele reumatoide. Prin urmare, bolnavii cu dureri predominant nocturne și matinale vor primi medicația seara, iar ingestia dimineața ori la amiază este recomandată celor cu dureri predominant ziua și spre seară. Administrarea de AINS cu puține ore înaintea crizelor dureroase previzibile induce o calmare mai puternică a intensităților lor. Când un AINS are prea multe reacții adverse, sau este ineficient, înainte de a fi înlocuit trebuie să se încerce „temporalizarea” administrării sale, cunoscându-se, ca regulă generală, faptul că dimineața aceste medicamente au efecte secundare maxime, concentrație maximă, toleranță minimă și eliminare urinară maximă.

5.4.2. *Paraanalgezice cardiotrope*

S-a reliefat, totodată, capacitatea blocantelor canalelor de calciu și inhibitorilor enzimei de conversie, cu propriile particularități cronocinetice (tabelul 6), de a potența antinocicepția indusă de morfină și alți agoniști opioizi, conexiuni ilustrate schematic în figura 19. De altfel, se poate aprecia că atare produse aparțin categoriei recent propuse de paraanelgezice (35).

• Blocante ale canalelor de calciu

Studiile asupra Nitrendipinei – drog pe bază de dihidropiridină, însă cu o durată de înjumătățire mai mare decât Nifedipina (Mele *et al.*, 1991), arată că acest preparat nu interferează și nu modifică prin acțiunea sa ritmurile CD de grup ce constituie cronomul cardiovascular, deci nici reglarea lor neuroumorală. Ca blocant al canalelor de calciu, își probează utilitatea chiar luat în priză unică dimineața. După unele cercetări, efectul maxim obținut la 6 ore de la administrare se menține peste zi, fără însă a mai putea controla și simptomatologia matinală, de a doua zi, la trezire. Nifedipina, Diltiazemul și Verapamilul nu par să modifice semnificativ nici ele ritmurile CD ale funcției cardiovasculare, contribuind însă la stăpânirea manifestărilor dureroase ale acesteia.

• Inhibitori ai enzimei de conversie

Sistemul renină – angiotensină stimulează, prin angiotensină, eliberarea de catecolamine, cortizol și ACTH, precum și de peptide opioide de tipul endorfinelor, enkefalinelor și dinorfinelor (fig. 19).

Inhibitorii enzimei de conversie intersectează mai multe relee bioritmice, interferând, se pare, cu insulina în modularea excreției ionice, potențând, probabil, reținerea K^+-ului (4). Or, se

ştie că receptorii algogeni sunt activaţi, între altele, de ionii endogeni de K^+, Ca^{2+} ori H^+, ca şi de ATP ori unii produşi de scindare a acestuia, atunci când depăşesc o concentraţie prag (25).

• Nitraţi

Derivaţii nitraţi (Nitroglicerina) se administrează preponderent dimineaţa între orele 6:00 şi 12:00, pentru a acoperi perioada specifică de cronovulnerabilitate a inimii, recomandându-se o pauză între orele 22:00 şi 8:00, când acuzele cardiovasculare diminuează mult, în mod natural, conform cronostructurii acestui sistem.

• β-blocante adrenergice

Beta-blocantele, administrate cronic, modifică ritmul incidenţei infarctului miocardic, ca şi al migrenelor. Preparatele cu acţiune imediată sunt preferate în prize matinale, iar cele retard în administrare vesperală, pentru a-şi face simţită eficienţa în cursul dimineţii (tabelul 6).

O parte dintre agenţii cardiotropi acţionează în paralel la nivel renal: β-blocantele, Verapamilul (Gould *et al.*, 1982), Captoprilul (Boxho, 1988), ce prezintă, de asemenea, ritmuri CD ale efectelor lor farmacologice.

Tabelul 5. *Modificările cronofarmacocinetice ale unor medicamente antiinflamatoare, la om*

Drog	Stare / Nr. subiecţi	Orele de adm.	Observaţii majore
Indometacin	Sănătoşi, trat. acut, nr. 9	7,00; 11,00; 15,00; 19,00; 23,00	Cmax cea mai înaltă la orele 7,00-11,00; T 1/2 cel mai lung la ora 20,00
Indometacin Retard	Osteoartrită, trat. acut, nr. 16	8,00; 12,00; 20,00	Cmax cea mai înaltă la ora 12,00, AUC cea mai înaltă şi T 1/2 cel mai lung la ora 20,00
Ketoprofen	Sănătoşi, trat. acut, nr. 8	7,00; 13,00; 19,00; 1,00	Cmax şi AUC cele mai ridicate la ora 7,00; T 1/2 cel mai lung la ora 1,00
Ketoprofen Retard	Sănătoşi, trat. acut, nr. 10	7,00; 19,00	Tmax cel mai scurt la ora 7,00
Ketoprofen perfuzie continuă	Sciatică, trat. i.v., nr. 8	Adm. i.v. continuă 24 de ore, determinări la fiecare 2 ore	Variaţiile nivelurilor plasmatice au vârful la ora 21,00
Pranoprofen	Sănătoşi, trat. acut, nr. 7	10,00; 22,00	Tmax mai scurt la ora 10,00
Acid salicilic	Sănătoşi, trat. acut, nr. 6	6,00; 10,00; 18,00; 22,00	Cmax, AUC şi T 1/2 cele mai crescute la ora 6,00
Acid salicilic	Sănătoşi, trat. acut, nr. 6	7,00; 11,00; 15,00; 19,00; 23,00	Eliminarea urinară crescută la ora 7,00
Sulindac	Sănătoşi, trat. 8 zile, nr. 10	8,00; 20,00	Nici o diferenţă semnificativă nici pentru drog nici pentru metaboliţii săi

(10, 23)

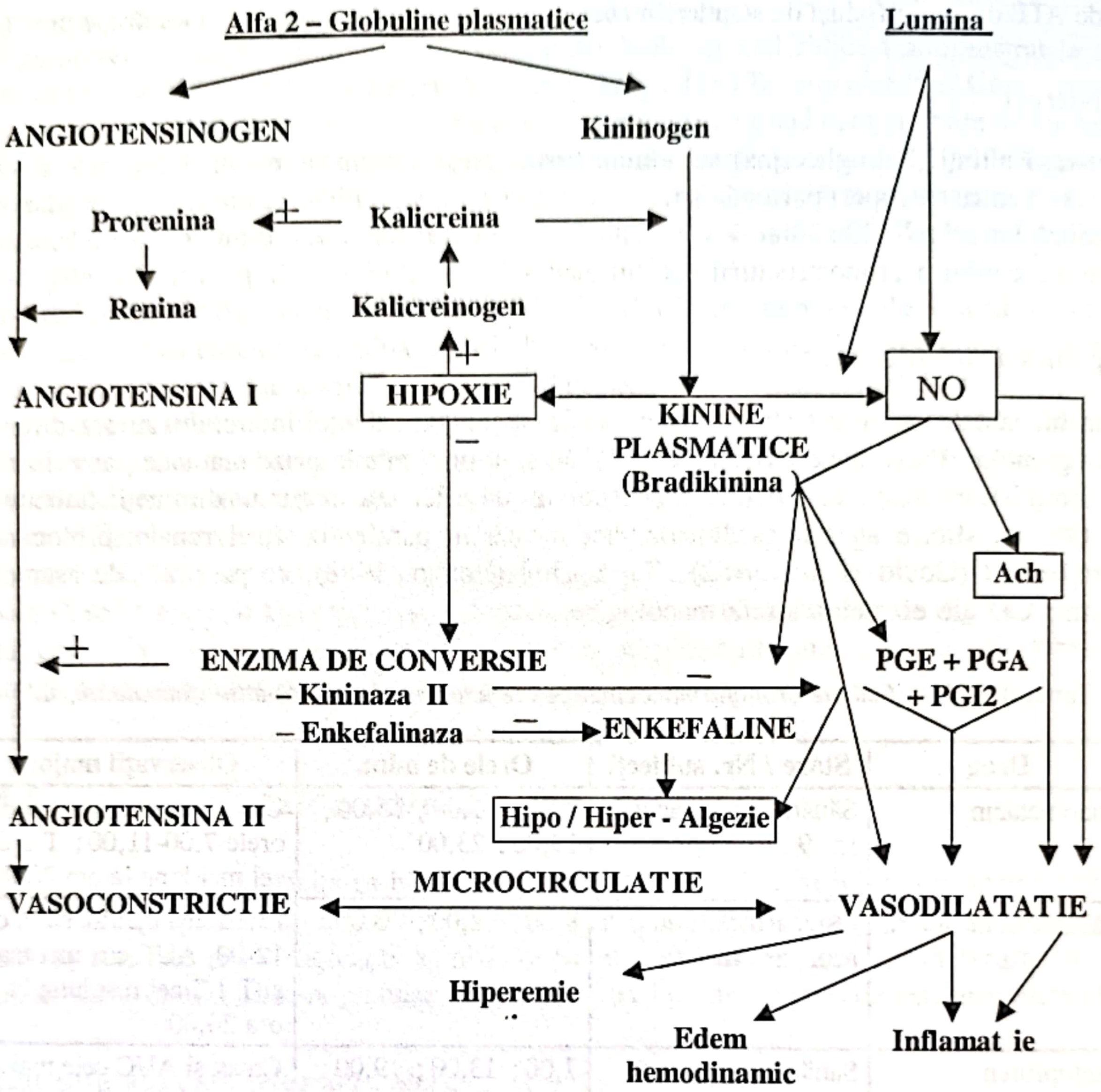


Figura 19. *Relaţii între stimulul luminos, sistemul renină-angiotensină, sistemul kininelor plasmatice, oxidul nitric şi sistemul opioid la nivelul microcirculaţiei (adaptat după Haulică* et al., *1996) (25)*

Tabelul 6. *Modificările cronofarmacocinetice ale unor medicamente cardiovasculare cu efecte paraanalgezice, la om*

Drog	Stare/trat. Nr. subiecţi	Orele de adm.	Variabilele urmărite	Observaţii importante
Enalapril	Subiecţi adulţi sănătoşi ; trat. acut, nr. 8	8,00 ; 20,00	Cmax, Tmax, AUC, Metaboliţi	Tmax cel mai crescut la ora 20,00
Isosorbid Dinitrat	Bărbaţi adulţi sănătoşi, nr. 6	2,00 ; 8,00 ; 14,00 ; 20,00	Cmax, Tmax, AUC, T ½	AUC cea mai înaltă la ora 2,00 T ½ cel mai lung la ora 2,00

Drog	Stare/trat. Nr. subiecţi	Orele de adm.	Variabilele urmărite	Observaţii importante
Isosorbid-5--Mononitrat – cu eliberare imediată	Bărbaţi adulţi sănătoşi ; trat. acut, nr. 8	6,30 ; 18,30	Cmax, Tmax, AUC, T 1/2	Tmax semnificativ la ora 6,30
– cu eliberare continuă (retard)	Bărbaţi adulţi sănătoşi ; trat. acut, nr. 10	8,00 ; 20,00	Cmax, Tmax, AUC, T 1/2	Nu sunt diferenţe semnificative între orele 8,00 şi 20,00
Nifedipina – eliberare imediată	Bărbaţi adulţi sănătoşi, nr. 12 ; trat. acut	8,00 ; 19,00	Cmax, Tmax, AUC, T 1/2 şi Cmax, Tmax, AUC, Metaboliţi	Cmax AUC cele mai înalte şi Tmax cel mai scurt la ora 8,00
– eliberare continuă	Bărbaţi hipertensivi trat. 7 zile, de 2x/zi, nr. 12	8,00 ; 19,00	Cmax, Tmax, AUC, T 1/2 şi Cmax/Tmax, Metaboliţi	Nici o diferenţă semnificativă între orele 8,00 şi 9,00
– adm. intravenoasă	Bărbaţi adulţi sănătoşi, nr. 12 ; trat. acut	7,00 ; 8,00 ; 19,00 ; 20,00	Conc. iniţială, AUC T 1/2	Nici o diferenţă semnificativă după ora de administrare
Nitrendipina	Subiecţi adulţi sănătoşi, trat. acut, nr. 8	9,00 ; 21,00	Cmax, Tmax, T 1/2 ; AUC	Cmax mai înaltă la ora 9,00
Nitrendipina	Subiecţi adulţi sănătoşi, trat. 8 zile, nr. 10	9,00 ; 20,00	Niveluri plasmatice	Nici o diferenţă semnificativă în funcţie de ora de adm.
Procainamida	Bărbaţi şi femei adulţi, trat. acut, nr. 8	7,00 ; 19,00	Cmax, Tmax, T 1/2 ; AUC, Cl	Nici o diferenţă semnificativă
Propranolol	Subiecţi adulţi, trat. acut, nr. 4	2,00 ; 8,00 ; 14,00 ; 20,00	Cmax, Tmax, AUC, Cmax, Tmax, T 1/2	Cmax, AUC şi Cmax/Tmax cele mai înalte la ora 8,00 ; Tmax şi T 1/2 cele mai scăzute la ora 8,00
Verapamil	Bărbaţi adulţi Angina pectoris, trat. cronic, 2 săpt., nr. 10	8,00 ; 20,00	Cmax, Tmax, AUC, T 1/2	T 1/2 semnificativ mai lung în cursul nopţii ; AUC şi Tmax semnificativ mai mari la ora 20,00

Cercetările întreprinse indică legătura acestor căi deopotrivă cu dinamica şi proprietăţile biochimice ale NO.

Durerea survine ca un complex răspuns reflex de apărare, ca un semnal de alarmă, integrând fenomenologia somato-vegetativă şi psihoafectivă în sindromul general de adaptare,

Scanned with OKEN Scanner

pentru care factorii enumeraţi exemplifică mediatori ai stresului şi ai reacţiei antistres, reacţie oscilantă postagresivă (Laborit), integrată cronostructurii fiecărui subiect.

5.4.3. Psihotrope coanalgezice

Este explicabil de ce, în acest context, psihomodulatorii ori psihotropele şi-au găsit locul în combaterea manifestărilor algice, mai ales în calitate de coanalgezice (35).

- **Antidepresive triciclice**

Unele antidepresive triciclice, precum şi IMAO, se repercutează asupra oscilaţiilor CD ale potenţialului membranar, schimbând, între altele, rata descărcărilor neuronale din hipocamp, ce descrie un ritm lent theta, specific. Concomitent, se ridică pragul de excitabilitate în funcţie de doză, pentru conducerea septală. Doza maximă se exprimă grafic printr-o aplatizare a curbei doză – răspuns. Amitriptilina, cu proprietăţi sedative şi anticolinergice, are impactul mai puternic atunci când se administrează la 9 : 00 faţă de 21 : 00. În schimb, timpul de înjumătăţire prin eliminare se prelungeşte în cazul prizei de seară, iar absorbţia este acum diminuată. Nortriptilina, alt antidepresiv triciclic, se pare că nu prezintă astfel de variaţii CD (Nakano *et al.*, 1993).

Desmetilimipramina, în administrare cronică la depresivi, reuşeşte să inducă o creştere de durată a amplitudinii secreţiei de melatonină, în timp ce la normali acest rezultat dispare foarte curând, reinstaurându-se nivelul obişnuit al indolaminei. Imipramina, blocant al captării receptoriale de 5-HT, încetineşte şi accentuează efectul acesteia în NSC. La şobolan, cronosensibilitatea receptorilor serotoninergici la Imipramină are o acrofază nocturnă. Receptorii pentru 3H-imipramină (3HI), studiaţi la nivelul neuronilor şi plachetelor, prezintă un comportament comparabil.

Deşi s-a notat o evoluţie sezonieră contradictorie a situsurilor receptoare, majoritatea analizelor indică, totuşi, acrofaza CA situându-se vara (iulie – august), iar batifaza primăvara (aprilie – mai). Aceste variaţii au apărut mai marcate la femei (Soria *et al.*, 1996). Oscilaţiile sezoniere de alură apropiată s-au decelat şi pentru 5-HT, captată celular la cote maxime în iulie şi decembrie şi atingând o fixare minimă în martie şi octombrie (Malmgren *et al.*, 1989). Relevanţa investigaţiei constă în corelarea acestor date cu incidenţa depresiilor în funcţie de anotimp, sex şi vârstă, ştiindu-se că stările depresive se însoţesc de o scădere a legării 3-HI la receptorii celulari (Baron *et al.*, 1983 ; Kanol *et al.*, 1987). Primăvara, fixarea la receptorii 3-HI înscrie un nadir (Soria *et al.*, 1996). Or, adesea, durerea şi depresia se asociază, potenţându-se reciproc.

- **Anticonvulsivante**

Dintre anticonvulsivante, Carbamazepina (CBZ) se absoarbe mai rapid şi atinge niveluri plasmatice maxime dimineaţa, luată după micul dejun, efectul minim marcându-se pentru prizele vesperale. Metabolizarea CBZ trece de la 90% când medicamentul este luat la ora 4 : 00, la 72% pentru priza de ora 10 : 00, procente ce ar putea merge în paralel cu concentraţia oscilatorie CD a proteinelor plasmatice, transportoare ale drogului. Pentru CBZ s-au descris receptori inclusiv la nivelul NSC, etalând, se pare, ritmuri CD. La rozătoare (şoareci), animale nocturne, acest agent farmacologic prezintă şi o cronotoxicitate CA, cu un vârf în ianuarie, faţă de batifaza din iulie (fig. 20) (10).

Administrat la copii epileptici la orele 7 : 00, 15 : 00 şi 23 : 00, Clonazepamul a perturbat unele ritmuri CD comportamentale, inclusiv pe cel de somn – veghe, potenţând apariţia unor

Scanned with OKEN Scanner

ritmuri UD, ceea ce nu caracterizează starea normală. Fenobarbitalul, din contra, nu a indus astfel de modificări bioritmice. La şobolani însă, a desincronizat ritmurile CD ale temperaturii centrale pentru cel puţin 8 zile, atunci când un tratament cronic a fost suprimat (Tornatzky şi Miczek, 1992). Barbituricele antagonizează opioizii (35). Difenilhidantoina se distinge, din punct de vedere cronofarmacocinetic, printr-o eliminare urinară maximă în cursul zilei (75%).

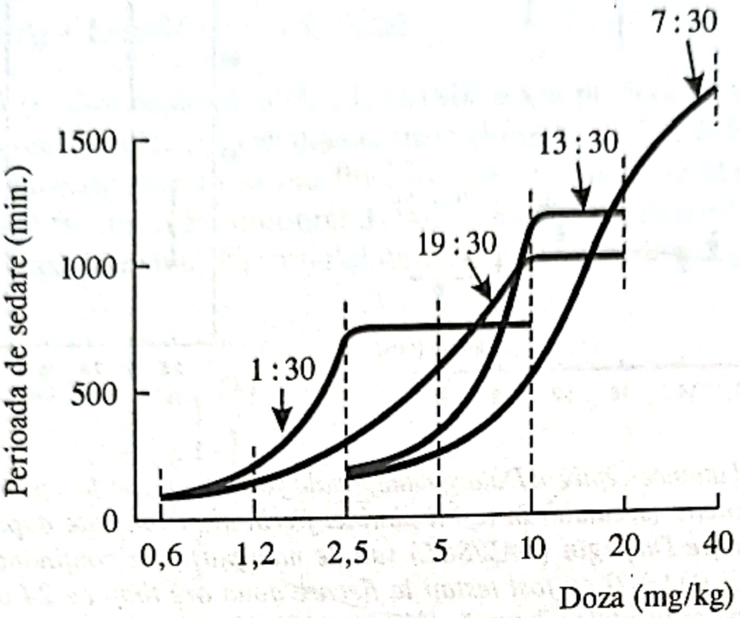


Figura 20. *Variaţii temporale ale curbei doză – răspuns pentru estimarea efectului clorpromazinei la şobolan, în funcţie de ora administrării (după Nagayarna* et al.*, 1978)*

- **Sedative benzodiazepinice**

Coanalgezic sau paraanalgezic, Diazepamul înregistrează fracţiunea liberă plasmatică cea mai înaltă, singura activă, între orele 23:00 şi 8:00, când şi eficienţa sa este maximă. Aceasta se reduce după ora 9:00, când se notează însă concentraţia cea mai ridicată de Diazepam seric total, precum şi a metabolitului său activ, N-desmetildiazepam. Cu toate acestea, produsul se caracterizează printr-o absorbţie sporită în priza matinală. Benzodiazepinele constituie stimuli neluminoşi capabili de a induce schimbări de fază a bioritmurilor.

5.5. Analgezice opioide şi neopioide cu relevanţă cronobiologică

Morfina

În 1967, Morris şi Lutsch au întreprins primele investigaţii privind oscilaţiile farmacologice CD ale morfinei şi analogilor săi, precum şi ale sensibilităţii bazale la durere. Întrucât s-a dovedit că majoritatea peptidelor administrate în circulaţia sistemică nu trec bariera hematoencefalică, s-a încercat legarea acestora la nanoparticule polimerice (31). Un astfel de experiment a folosit Dalarginul (Loperamid) (fig. 21), analog de morfină, adsorbit pe nanoparticule (polibutilcianoacrilat – GM = 10.000 Da) şi acoperit cu polisorbat 80 (DAL / NP) (34, 45).

Scanned with OKEN Scanner

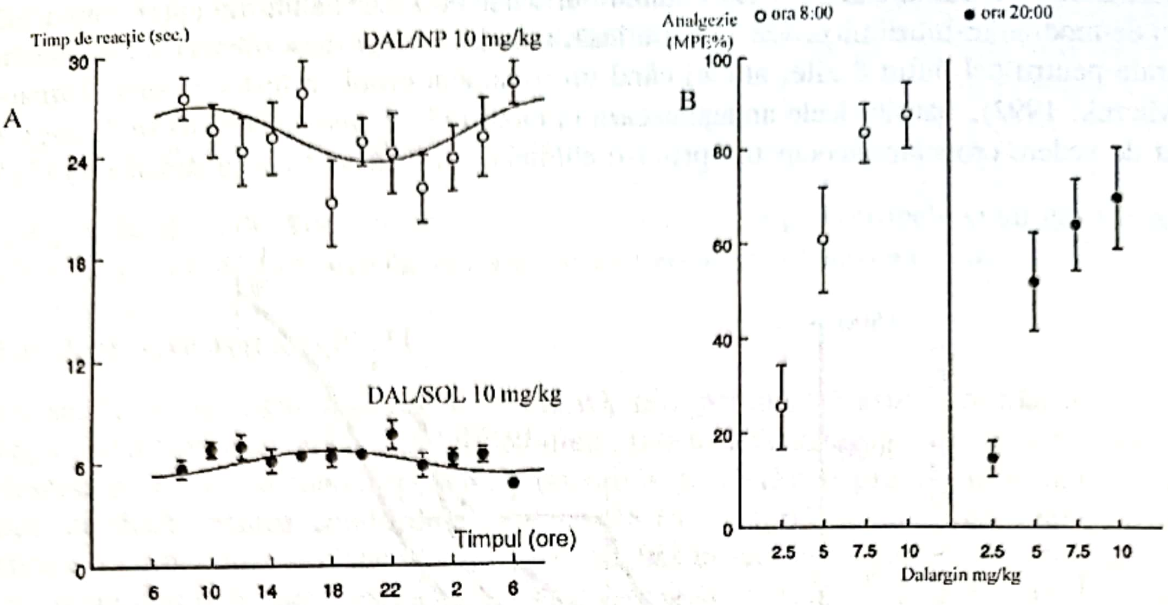


Figura 21. *Efectul antinociceptiv al Dalarginului, analog de morfină, în funcție de ora administrării*

A – Timpul de reacție (secunde) în testul platinei fierbinți, 15 minute după injectarea i.v. a 10 mg/kg soluție Dalargin (DAL/SOL) sau de nanoparticule conținând Dalargin (DAL/NP). Șoarecii (DAB/2) au fost testați la fiecare două ore timp de 24 ore. Sincronizarea animalelor experimentale : lumină : 07 : 00 – 19 : 00 ; întuneric : 19 : 00 – 07 : 00. Linia continuă ilustrează valorile cosinorului ; sunt indicate valorile medii ± deviația standard.

B – Relația doză – răspuns pentru nanoparticule conținând Dalargin în testul de retragere a cozii la șoareci (DAB/2). Răspunsul s-a evaluat la 15 minute după injectarea i.v. DAL/NP, 2,5-10 mg/kg, fie la ora 8 : 00, fie la ora 20 : 00. Sincronizarea animalelor experimentale : lumină : 07 : 00 – 19 : 00 ; întuneric : 19 : 00 – 07 : 00. Sunt indicate valorile medii ± deviația standard pentru efectul maxim posibil (MPE%). Maxima se observă precoce în cursul perioadei de iluminare. Dalarginul manifestă un efect dependent de timp și de doză (40).

În cazul durerii postoperatorii acute, tipul de intervenție (ortopedică, gastrointestinală, ginecologică etc.) ori sexul pacientului se dovedesc în măsură să influențeze stabilirea schemei temporalizate a administrării morfinei (2, 3).

În plus, o serie de cercetări au investigat atât legătura posibil potențiatoare dintre colecistokinină și morfină (14, 34), pe de o parte, cât și dintre acestea și sistemul L-Arg-NO-GMPc (L-arginină – oxid nitric – guanozin monofosfat ciclic), pe de altă parte. Cert rămâne faptul că efectul antinociceptiv al morfinei, modulat și de NO (8, 14, 24), dependent de dinamica distribuției temporo-spațiale a receptorilor opioizi, în contextul bioritmic neuro-umoral de ansamblu, apare a fi cronosensibil (29, 33, 37).

Sistemul L – Arginină / L-NAME – NO – GMPc

Prin creșterea formării de GMPc (guanozin monofosfat ciclic), NO exacerbează percepția dureroasă, intervenind atât central, cât și periferic. În același timp, NO s-a dovedit un factor ce participă la controlul ritmurilor CD (12), eliberarea sa sporind consecutiv activării receptorilor NMDA neuronali din NSC, de către L – glutamat și L – aspartat. Sistemele adenilat ciclază – AMPc (adenozin monofosfat ciclic) – fosfodiesterază, guanilat ciclază – GMPc – fosfodiesterază și receptorii celulari etalează, la rândul lor, bioperiodicități CD (16, 47). L-NAME contribuie la analgezie împiedicând sinteza de NO. Blocarea NO-sintazei, a cărei curbă de activitate înfățișează oscilații CD în numeroase teritorii, scade percepția dureroasă

Scanned with OKEN Scanner

mediată de receptorii NMDA (51). În îndeplinirea acţiunii determinate de L-NAME intervin şi neuronii adrenergici şi serotoninergici (36). În consecinţă, era firesc ca şi sistemul L – Arginină / L-NAME (L – N^G – Nitro – Arginin – Metil – Ester) – NO – GMPc să înfăţişeze un comportament CD, ceea ce experienţele au demonstrat (24, 39).

Asocierea L – Arg / L-NAME – Morfină

Ca inhibitor al NOS (sintaza oxidului nitric), L-NAME scade producerea monoxidului de azot (NO), opreşte activarea guanilat ciclazei membranare şi formarea de GMPc, întărind acţiunea morfinei. Efectul analgezic maxim al morfinei în asociere cu L-NAME s-a înregistrat pe animalul de experienţă (şoarece) în jurul orei 3 : 00, spre sfârşitul intervalului de întuneric, la aproximativ 19 ore după începutul intervalului de lumină (*Hours After Light Onset – HALO*) (fig. 22).

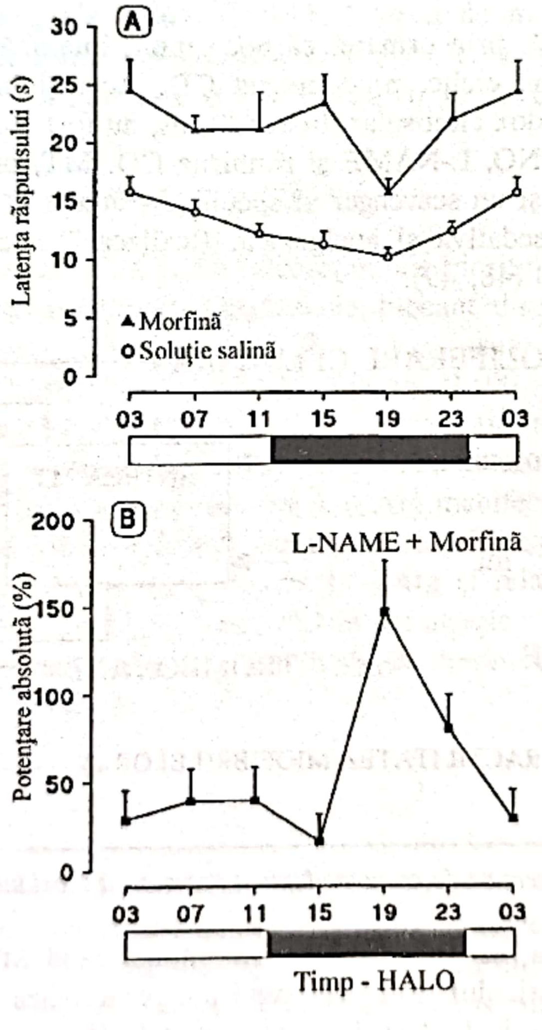


Figura 22. *Efectul asocierii L-NAME-Morfină în funcţie de ora administrării*

A. *Variaţii circadiene ale sensibilităţii la durere şi ale analgeziei induse de morfină în cursul testului plăcii fierbinţi.*

B. *Cronointeracţiunea dintre L-NAME şi morfină în nocicepţie este exprimată prin potenţarea absolută (%). L-NAME, inhibitor al producerii de NO, creşte semnificativ efectul analgezic al morfinei tardiv, în intervalul de întuneric (la 19 ore după declanşarea iluminării – HALO). Se presupune, de aceea, că NO participă la modularea efectului antinociceptiv al morfinei. Această modulare rezultă a fi cronodependentă (24).*

Scanned with OKEN Scanner

Unii autori sugerează că L-NAME însăşi ar fi un analgezic, rezultatele cercetărilor rămânând însă, deocamdată, neconcludente (32). L-NAME se consideră a produce o antinocicepţie insensibilă la Naloxon, diminuând hiperalgezia indusă de NMDA.

Acţiunea antinociceptivă s-a exercitat dependent de doză şi de ora administrării, în concordanţă cu intervalele în care fluxul sanguin şi permeabilitatea microvasculară cerebrală atingeau valorile maxime: perioada de activitate. De altfel, şi pentru bariera hemato-encefalică s-au înregistrat ritmuri CD (31).

Tot în această fază de intensă mobilizare a organismului se înscrie degradarea cea mai rapidă a produsului, concomitent cu o redusă concentrare a sa la nivelul receptorilor (40). Morfina deprimă activarea adenilat-ciclazei membranare, o dată cu legarea la receptorii opioizi, interferând cu bioritmurile celulare, deci, implicit, cu rata de reciclare a acestor structuri opiatergice (53, 56).

Asocierea L – Arg / L-NAME – Melatonină

Datele din literatură arată, prin urmare, că nocicepţia, întâlnită deopotrivă în inflamaţie, prezintă un comportament ciclic, predominant CD. Acelaşi lucru se întâmplă cu anti-nocicepţia şi echilibrul redox citotisular. În acest sens, au fost analizate, în special, relaţiile dintre melatonină (MT), NO, L-NAME şi ritmurile CD. MT, un sincronizator (zeitgeber) endogen umoral esenţial şi un scavenger al speciilor reactive de oxigen, inhibă sinteza de NO, exercitând acţiune sedativă şi analgezică. Realizează eficienţa terapeutică maximă administrată la ora 21:00 (48, 49).

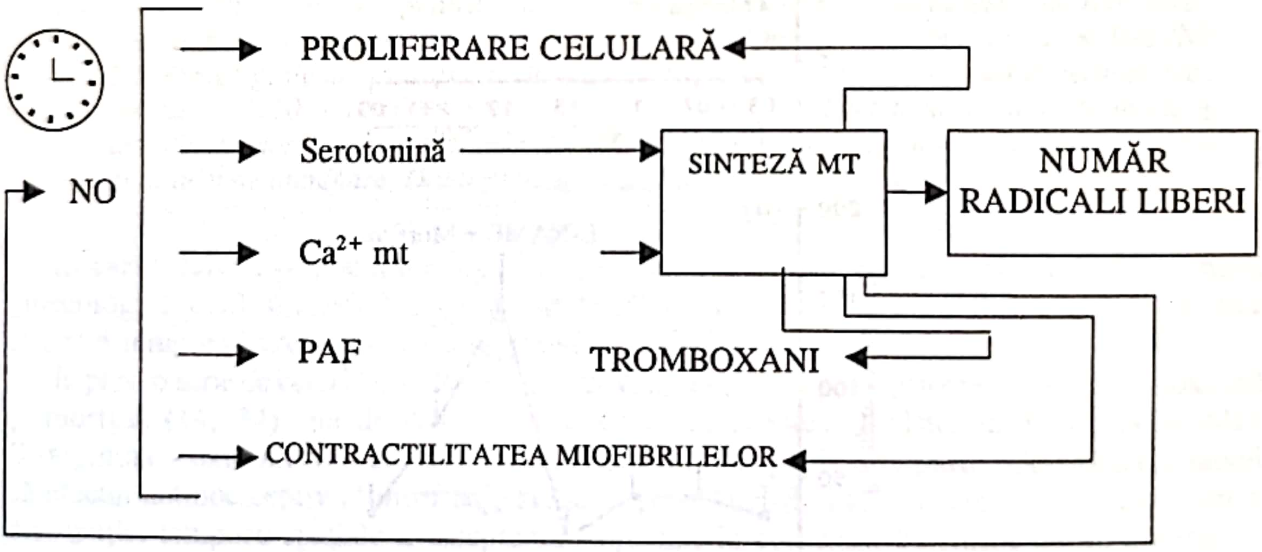


Figura 23. *Elemente influenţate de cronomodularea antagonică a oxidului nitric şi melatoninei (4)*

Nocicepţia, din contra, se dovedeşte minimă atunci când MT se administrează la ora 09:00. Marker al întunericului, MT endogenă atinge acrofaza la orele 02:00 – 03:00, situându-se în antagonism de fază şi de acţiune cu NO (fig. 23), dar şi cu cortizolul, un marker al zilei, atingând acrofaza la orele 07:00 – 08:00.

Asocierea Melatonină – Morfină

Administrată concomitent melatoninei în patru momente ale zilei (09:00; 15:00; 21:00; 03:00), morfina i-a accentuat efectul în priza de la ora 21:00, interval în care asocierea cu Naloxonul a anulat eficacitatea indolaminei pineale (30, 47, 48, 49).

Scanned with OKEN Scanner

Naloxonul, antiopioid, reuşeşte, într-adevăr, să diminueze valorile nocturne de vârf ale MT endogene, aspect notat şi în prezenta β–blocantelor, în timp ce destirozin-γ-endorfina, de pildă, stimulează sinteza acestui principal zeitgeber umoral, ilustrat de MT (9). Totodată, naloxonul înlesneşte manifestarea ritmurilor locomotorii, servind drept instrument farmacologic de studiu al generatorului tip al acestora (39). Se consideră că receptorii NMDA deţin un rol-cheie în controlul activităţii locomotorii.

Melatonina

Melatonina singură, utilizată ca produs farmacologic, evidenţiază o abilitate remarcabilă de a induce analgezie în raport cu ora administrării, aşa cum o relevă testul plăcii încălzite: în priza de la ora 21 : 00, antinocicepţia înscrie valoarea maximă.

Modularea dependentă de timp a durerii prin MT are la bază interacţiunea acestui neurohormon cu sistemul opioid şi cu sistemul L – Arginină – NO. În experimentele întreprinse pe şoareci, analgezia indusă de MT, întărită de morfină şi antagonizată de Naloxon, apare, în egală măsură, contracarată de L-NAME, L – Arginină şi albastru de metilen, pentru acelaşi moment al zilei, ora de administrare 21 : 00 (47, 48, 49).

Asocierea L – Arginină – Antihistaminice

O serie de experienţe au vizat clarificarea interacţiunilor bioritmice dintre precursorul de NO, L – Arginina, şi Mepyramină, un antihistaminic, blocant al receptorului H 1, în cadrul reţelei nociceptive. Influenţa L – Argininei (L – Arg) asupra sensibilităţii dureroase marchează o acrofază CD la ora 17 : 00 şi o batifază la ora 21 : 00, pentru o doză de 2 mg/kg corp. Asocierea cu Mepyramina a redus semnificativ nocicepţia indusă de L – Arg, făcând să prevaleze efectul antinociceptiv, maxim la ora 01 : 00, în timp ce minima acestuia se înregistra la ora 17 : 00 (1). În mod surprinzător, L – Arg manifestă valenţe nociceptive sau antinociceptive în funcţie de momentul administrării. Efectul Mepyraminei asupra fluctuaţiilor sensibilităţii dureroase provocate de L – Arg şi relaţia acesteia cu L-NAME sugerează participarea NO la releul nociceptiv CD histaminergic: blocarea receptorilor H 1 deprimă, pe când deblocarea accentuează percepţia algică. Antihistaminicele înscriu acrofaza seara târziu şi potenţează hipnoticele.

5.6. Concluzii

Ansamblul investigaţiilor cronofarmacologice vizează, în final, cronooptimizarea aplicării terapeutice a analgezicelor, înţelegând prin aceasta asigurarea unei acţiuni specifice şi unei toleranţe biologice maxime, însoţite de reacţii adverse şi toxicitate minime, în raport cu momentul administrării. Consecutiv unei corecte încadrări biotemporale, medicamentele devin eficiente în cantităţi strict necesare, estimate prin doza eficientă medie (DE 50), mai mici decât de obicei, uneori „homeopatice", iar dozele terapeutice mari, atunci când se impun, sunt mai bine tolerate.

Astfel utilizată, cronomedicaţia antinociceptivă diminuează sau, cel puţin, nu exacerbează efectul sedativ şi alte efecte secundare ale drogurilor antalgice, reduce incidenţa şi/sau intensitatea manifestărilor dureroase.

Scanned with OKEN Scanner

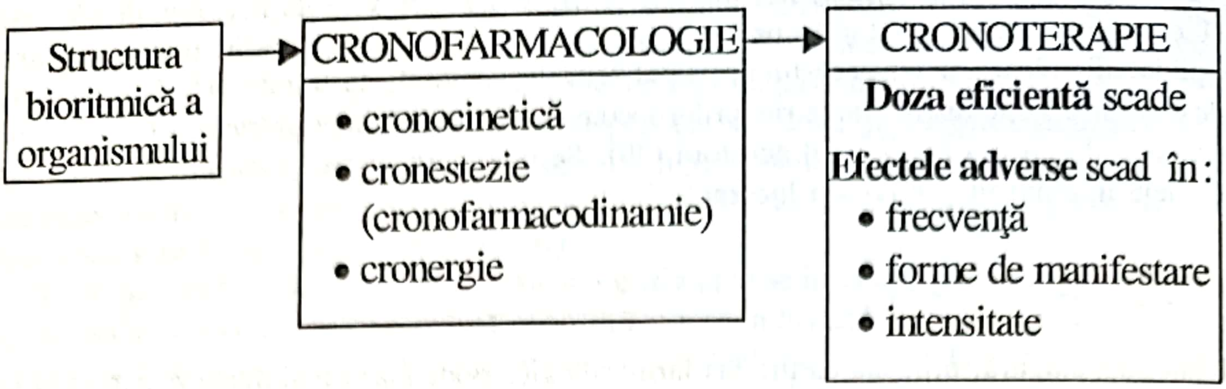


Figura 24. *Reprezentare schematică a relaţiei dintre medicament și cronostructura organismului*

Atenuarea durerii poate fi, totodată, îmbunătăţită, în anumite situaţii, prin recurgerea la un sistem de analgezie intravenoasă controlată de bolnav (PCA), drogul administrându-se cu ajutorul unor pompe miniaturizate de perfuzare cronooptimizată (4).

Schemele cronoterapeutice par să amelioreze starea pacientului mai mult decât o realizează metoda tradiţională a medicaţiei antalgice controlate de bolnav, orientată exclusiv de crizele dureroase în desfăşurare. Combaterea durerii recomandă, de aceea, în episoadele acute şi în suferinţele cronice (boli reumatismale, cancer etc.) combinarea medicaţiei imediat active cu cronoterapia antalgică de fond (2, 3).

Instituirea cronoterapiei se bazează, prin urmare, întotdeauna pe datele furnizate de cronofarmacologie şi cronotoxicologie. Dacă, în cazul durerii acute, se ia în consideraţie doar cronotipul pacientului, aşadar individualitatea sa bioritmică, în cazul durerii cronice trebuie să se ţină cont şi de *cronomul* acesteia, incluzând elementele de mediu intern ce generează bioritmul nocicepţiei, orarul său circadian, circatrigintan, circanual sau dezvoltând o altă ciclicitate, privite în relaţie cu periodicitatea factorilor algogeni din mediul extern. În acest mod, terapia cronooptimizată capătă un caracter preventiv, luând de fiecare dată în calcul cronoriscul, definit drept recurenţa periodică şi predictibilă a unor evenimente patologice acute (Pasqualetti *et al.*, 1997). În această perspectivă, medicamentul, inclusiv analgezicul, devine, trebuie să devină un „cronizator" ori un „cronobiotic" (Richter, 1965), desfăşurându-şi acţiunea dependent de timpul biologic şi reuşind uneori nu doar să respecte, ci şi să corecteze perturbările cronostructurii organismului, datorate suferinţei sale psihosomatice (fig. 24).

Bibliografie

1. Abacioglu, N., Zengil, H., Uludag, O., Tunçtan, B., Güney, Z. – „Chronorhythmicity of L-arginine in nociception with the interaction of H 1-receptor blocker mepyramine", *Chronobiol. Int.*, 1997, 14 (Suppl. 1), p. 2.
2. Auvil-Novak, S.E., Novak, R.D., Group, M., Grass, J. – „Efficacy of chronotherapeutic patient controlled analgesia (PCA) therapy compared to traditional demand only PCA for post-surgical pain", *Chronobiol. Int.*, 1999, 16 (Suppl. 1), p. 5.
3. Auvil-Novak, S.E., Novak, R.D, Group, M., Grass J. – „Gender and surgery specific differences in the temporal patterns of morphine utilization for acute post-surgical pain", *Chronobiol. Int.*, 1999, 16 (Suppl. 1), pp. 6-7.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

IMPLICAREA MICROELEMENTELOR ÎN ALGEZIE

Magda Bădescu,
Manuela Ciocoiu, Ostin C. Mungiu

În tratamentele farmacologice s-au creat grupe de substanţe active cu efecte secundare minime, cu acţiune ţintită şi uşor de manipulat de pacient. În cadrul acestora, microelementele ocupă un loc din ce în ce mai mare în arsenalul terapeutic. Micro- sau oligoelementele reprezintă un grup de elemente necesare vieţii, în cantităţi foarte mici. Ele reprezintă sub 0,01% din greutatea corpului şi sunt metale sau metaloizi. Aceste elemente chimice au o configuraţie electronică particulară, ce le imprimă o reactivitate deosebită. Ele pot forma numeroase combinaţii complexe, cu toxicitate redusă. Cele mai abundente, în cantităţi de ordinul gramelor, sunt fierul, fluorul, siliciul, magneziul şi zincul. Urmează cuprul, cu o cantitate de aproximativ 100 mg şi apoi categoria amplă a microelementelor în „urme", a căror cantitate din organism nu depăşeşte 20 mg pentru fiecare. Este vorba despre *iod, seleniu, molibden, mangan, cobalt, crom, vanadiu, staniu, arsen, litiu, bor, bariu* etc.

Din punctul de vedere al importanţei biologice, microelementele se clasifică în esenţiale, posibil esenţiale şi neesenţiale. Un element este esenţial dacă un aport alimentar insuficient se însoţeşte de perturbarea unei funcţii şi dacă restabilirea aportului fiziologic corijează disfuncţia. Oligoelementele esenţiale sunt catalizatori biologici indispensabili, acţiunea lor fiind legată de proteine şi de enzime specifice. Raportul unui studiu O.M.S. din 1998 arată că următoarele 15 elemente sunt considerate *esenţiale* pentru om: *cobalt, crom, cupru, fier, fluor, iod, magneziu, mangan, molibden, nichel, selenium, siliciu, staniu, vanadium, zinc*.

Alte oligoelemente par să asiste la activităţile vitale ale organismului, fără ca absenţa lor să determine un efect patologic vizibil. Acestea se numesc *„elemente benefice"* sau „posibil esenţiale", precum: *aluminiu, brom, bariu, bor, litiu, rubidiu, stronţiu, germaniu*.

În fine, există câteva elemente **„neesenţiale"** (*plumb, cadmiu, mercur, stibiu, aur, argint*) ca atare, pe care organismul le tolerează în anumite cantităţi limitate. În timp ce elementele esenţiale sunt reglate prin anumite procese metabolice şi tind către o stare de echilibru în organism (homeostazie), elementele neesenţiale nu sunt reglate şi prin stocare în anumite ţesuturi devin toxice peste un anumit prag.

Oligoelementele participă, în special prin intermediul enzimelor, la toate procesele vitale din organism. Afecţiunile determinate de carenţa unor microelemente precum fierul, iodul, fluorul, zincul constituie probleme de sănătate ce nu pot fi neglijate. Determinarea limitelor de concentraţie între care microelementele manifestă o acţiune esenţială, toxică sau terapeutică constituie o problemă importantă de farmacologie.

Scanned with OKEN Scanner

Necesităţile în oligoelemente ale organismului uman şi animal sunt asigurate prin aport alimentar. Părerea existentă până nu demult referitor la imposibilitatea carenţei de oligominerale în alimentaţia omului zilelor noastre a evoluat. Intensificarea productivităţii agricole se pare că nu are în vedere, în suficientă măsură, şi calitatea produselor în care oligoelementele ocupă un rol important. Utilizarea insecticidelor, fungicidelor şi a îngrăşămintelor chimice pentru tratarea solului şi a culturilor de cereale ar putea duce la un dezechilibru între minerale, prin formarea de combinaţii sau antagonisme induse de către produşii chimici elaboraţi, făcând astfel inutilizabile unele dintre oligoelemente prin incapacitatea organismului de a le asimila. Această situaţie devine neliniştitoare cu atât mai mult cu cât sporadic au fost întâlnite chiar şi intoxicaţii accidentale cu aceste substanţe.

În organism, oligoelementele se găsesc mai ales sub formă de complexe, fie cu molecule mici, fie cu proteine (specifice sau nespecifice) şi mult mai rar sub formă de ioni liberi sau integraţi prin legături covalente. Acelaşi element se poate prezenta sub forme diferite, după cum este vorba despre locul de absorbţie, cel de utilizare sau de stocaj, calea de transport (sânge) sau de eliminare (urină, fecale, transpiraţie).

Transportul sanguin se efectuează prin transportori care pot fi diferiţi : molecule mici, cum ar fi acizii aminaţi sau vitaminele, cu care oligoelementele se asociază formând complexe ; proteine vectoare nespecifice, cum sunt albuminele transportoare având locuri precise de fixare şi proteine relativ specifice, care sunt veritabile metaloproteine. Stocarea se face, pentru majoritatea, la nivelul ficatului pe proteine specifice (feritina, pentru Fe) sau pe proteine nespecifice (metalotioneina pentru Cu, Zn şi Mn). Utilizarea tisulară a oligoelementelor se efectuează pe două căi principale : fie metabolică, *in situ*, fie încorporată în enzime cu rol biochimic major, metaloenzime.

Eliminarea se realizează pe căi diferite după forma chimică : oligoelementele cationice sunt excretate în principal prin bilă, găsindu-se ulterior în materiile fecale (Cu, Zn, Mg, Fe, Ni, Mn). Este posibil şi un ciclu enterohepatic, în anumite condiţii şi la o parte dintre ele. Oligoelementele anionice (I, Fl, Mo, Co, Se) se elimină în mare parte prin urină, până la 50–88%. Mai rar se întâlneşte şi calea de eliminare pulmonară sau sudorală.

Pentru necesităţile celulare, oligoelementele se găsesc sub formă de :

❶ *Metaloenzime*, metalul fiind integrat în structura moleculară a enzimei prin legături solide, încât nu poate fi îndepărtat decât prin chelatori puternici. Metaloenzima intervine în reacţiile de hidroliză ale legăturilor peptidice şi ale esterilor fosforici şi în procesele de decarboxilare şi oxidoreducere, având rol şi în sinteza ori stabilizarea proteinelor ;

❷ *Activatorii enzimatici* se comportă ca şi cofactori în reacţie ; sunt uşor disociabili ; fiind slab legaţi de structura proteică enzimatică, metalul potenţează sau activează enzima. Reacţiile catalizate de aceşti activatori sunt foarte asemănătoare cu cele catalizate de către metalul singur sau de către alte coenzime ;

❸ *Complexele intermediare* sunt acei compuşi în care oligoelementele fac parte integrantă din structură, conferindu-i activitate specifică. Cobaltul şi cromul intră în astfel de complexe. Cobaltul reprezintă 4% din ciano-cobalamină, iar Cr trivalent este integrat în „factorul de toleranţă la glucoză", complex organic termostabil cu două molecule de acid nicotinic la un atom de Cr şi acizi aminaţi (cisteina, glicocolul şi acidul glutamic). Spre deosebire de vitamina B_{12}, acest complex poate fi sintetizat de către organismul uman şi poate fi legat de insulină.
În metabolismul cerebral se recunoaşte participarea mai multor oligoelemente.

Suntem încă departe de a cunoaşte toate efectele pe care oligoelementele le pot aduce în medicina umană, dar studiul lor a deschis o cale de interes fundamental care trebuie să ducă

Scanned with OKEN Scanner

la combaterea mai eficientă a diferitelor afecţiuni generate sau întreţinute de către perturbarea proceselor de autoapărare. Starea de sănătate găsindu-se sub dependenţa apărării intrinseci a fiecărui individ, rolul oligoelementelor este de a ajuta la echilibrarea şi permanentizarea funcţiilor normale ale organismului.

6.1. Magneziul

Magneziul (Mg^{2+}), unul din cele mai importante microelemente esenţiale, este necesar la:

- sinteza şi utilizarea legăturilor macroergice;
- sinteza transportorilor de hidrogen şi electroni;
- sinteza şi activarea multiplelor enzime.

Energia indispensabilă activităţii celulare este înmagazinată sub forma legăturilor macroergice sau sub formă de energie chimică potenţială. Magneziul este necesar sintezei compuşilor cu legături macroergice, oricare ar fi tipul acestora (Aikawa, Durlach). Sistemul ATP – ADP funcţionează ca un transportor de energie chimică, ADP putând accepta o grupare fosfat atunci când reacţiile cuplate furnizează energia în cursul catabolismului. ATP-ul astfel format poate ceda gruparea sa fosfatată terminală reacţiilor cuplate ce necesită energie.

Mg^{2+}intervine în sinteza şi a altor substanţe care conţin legături macroergice, de tipul nucleozidelor trifosfaţi: UTP, GTP, CTP, ITP. Reconstrucţia permanentă a acestora din proprii lor compuşi de degradare se face prin fosforilare, cuplată cu reacţia de oxidoreducere. Mg^{2+} este indispensabil cuplajului dintre oxidoreducere şi fosforilare. Transportorii de hidrogen şi electroni sunt alţi compuşi fundamentali necesari reacţiilor cuplate de oxidoreducere. Mg^{2+} este necesar sintezei lor, respectiv intervine în formarea fosfopiridin-nucleotidelor (TPN şi DPN), precum şi a flavin adenin nucleotizilor (FMN şi FAD). De asemenea, Mg^{2+} participă şi în sinteza CoA.

Magneziul – al doilea cation intracelular – este repartizat în diverse fracţiuni subcelulare. Astfel, Mg^{2+} este un element esenţial pentru structura şi funcţia mitocondriilor. Biosinteza ATP-ului din ADP şi ionul fosfat anorganic, cuplată cu oxidarea substratului (fosforilarea oxidativă) are loc la nivelul membranei mitocondriale. Diferitele etape enzimatice necesare sintezei ATP necesită, în mod obligatoriu, prezenţa Mg^{2+}. Ipoteza conform căreia Mg^{2+} este un cofactor în reacţia de fosforilare oxidativă s-a bazat iniţial pe faptul că activitatea mitocondrială este maximă numai dacă mediul respectiv conţine peste 3 micromoli Mg^{2+} (Aikawa).

Unul din cei mai importanţi componenţi ai nucleului celular este ADN-ul. Cea mai mare cantitate de Mg^{2+} intranuclear este legată de aceste grupări fosforice ale ADN-ului, care conţin şi histone. Unii cercetători au elaborat ipoteza conform căreia doar acea parte a ADN-ului care conţine Mg^{2+} este activă; restul lanţului format din histone şi grupări fosforice nu este activ. Deoarece diferitele segmente de cromosomi sunt legate între ele prin Ca^{2+} şi Mg^{2+}, pare verosimilă ipoteza conform căreia modificarea concentraţiei Mg^{2+} poate duce la apariţia unor aberaţii cromosomiale.

Magneziul controlează permeabilitatea membranei celulare, asigurând, prin interrelaţia cu ATP-ul, menţinerea în celulă a potasiului.

În concluzie, magneziul apare ca un stabilizator celular, dar mai ales subcelular, fiind necesar marilor funcţii biochimice, analgeziei şi integrităţii celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunoaşte încă de la începutul secolului (Loeb) că excitabilitatea neuromusculară depinde de concentraţia unor ioni (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}), mai precis, de raportul lor în sânge şi ţesuturi. În formula lui Szent Gyorgyi privind excitabilitatea neuromusculară, Mg^{2+} este trecut la numitor: $K^+ \ HCO_3^- \ HPO_4^- / Ca^{2+} \ Mg^{2+} \ H^+$.

Creşterea proporţiei ionilor de la numărător şi scăderea celor de la numitor duce la creşterea excitabilităţii neuromusculare. Mg^{2+} scade excitabilitatea centrilor şi a periferiei sistemului nervos voliţional şi a sistemului nervos vegetativ. Astfel, acţionează ca un sedativ central cortical şi subcortical, jucând un rol important în fiziologia somnului. La nivelul celulei nervoase, prin acţiunea sa la nivelul membranei, Mg^{2+} menţine concentraţia K^+ în interiorul celulei, opunându-se pătrunderii natriului.

Mg^{2+} favorizează intrarea în celula nervoasă a vitaminei B_6, prin formarea unui complex, Mg – piridoxină – aminoacizi. Acest complex, în interiorul celulei, se desface în părţile sale componente. În deficitul de Mg^{2+}, intrarea vitaminei B_6 este mult diminuată, ajungându-se la convulsii prin sinteză scăzută de acid gamaaminobutiric (substanţă inhibitoare la nivelul SNC); în sinteza acestuia, piridoxina are un rol deosebit de important.

Mg^{2+} stimulează sinteza acetilcolinesterazei. În deficitul de Mg^{2+}, această enzimă producându-se insuficient, se ajunge la un exces de acetilcolină, substanţă excitantă, chiar convulsivantă. Acţiunea vagolitică a Mg^{2+} se manifestă prin frânarea efectelor excitatoare ale parasimpaticului periferic şi stimularea efectelor sale frenatoare. Concentraţia crescută a Mg^{2+} în spaţiul extracelular poate avea efect „curarizant", acţionând la nivelul joncţiunii neuromusculare şi realizând un „bloc de transmitere".

Asupra fibrei musculare netede şi striate, prin scăderea excitabilităţii, Mg^{2+} creşte randamentul muscular, participând la stocarea şi utilizarea energiei, precum şi la constituirea şi fiziologia actinei – miozinei, alături de potasiu. Sarkar *et al.* descriu miopatia localizată la muşchii scheletici în depleţia cronică de Mg^{2+}.

Electromiograma pune în evidenţă, în deficitul de Mg^{2+}, o activitate repetitivă, rareori spontană, dar frecvent după ischemie sau hiperpnee (Sarkar, 1992). Electronistagmograma evidenţiază, în sindroamele de deficit magnezic, o atingere funcţională a celui de-al doilea motoneuron vestibulo-ocular, cu prezenţa unor manifestări oculare paroxistice, alterarea probelor opto-kinetice, neregularitatea răspunsurilor nistagmice provocate, hiperreflectivitatea bilaterală, prezenţa unui nistagmus de tip oblic sau rotator, timpul de latenţă prelungit în cursul probelor pendulare şi diferenţe între răspunsurile nistagmice pendulare.

Electroencefalografia arată, în deficitul de Mg^{2+}, o hiperexcitabilitate neuronală difuză, uneori asimetrică, dar fără semne de focar; trasee plate desincronizate, unde alfa ascuţite, activitate teta difuză (cu unde ascuţite); trasee iritative difuze; uneori disritmii lente apropiate de traseele comiţiale. Prin utilizarea sistemică a triadei – EMG, ENG, EEG – se poate efectua bilanţul neurofiziologic al deficitului magnezic, explorând diversele etaje ale sistemului nervos: periferic, subcortical şi cortical.

Deficitul magnezic poate provoca, la copil, ca şi la adult, convulsii ce prezintă uneori caracterele crizelor comiţiale, atât clinic, cât şi electric. Hiperexcitabilitatea neuromusculară dată de un deficit magnezic poate să scadă „pragul" convulsivant şi să favorizeze exteriorizarea unei comiţialităţi. Există şi posibilitatea inversă: crizele comiţiale pot agrava un deficit magnezic preexistent, criza însoţindu-se de o „fugă" magnezică din neuronul epileptic (Benga, 1993).

Crampele musculare sunt frecvente. Coirault consideră ca foarte importantă în cadrul deficitului de Mg^{2+} prezenţa asocierii semnelor parestezie – crampe musculare.

Mialgiile uneori foarte exprimate pot realiza forme pseudoreumatismale, cu cervicalgie, dorsalgie, lombalgie. Durerea musculară este asociată cu defectul de Mg^{2+} şi Se^{2-}. Statusul

celor două elemente a fost studiat în fibromialgie (Eisinger *et al.*, 1994). S-a cercetat concentraţia serică a celor două elemente la 22 de pacienţi cu fibromialgie. În toate cazurile studiate s-au constatat valori semnificativ scăzute ale Mg^{2+}, asociate cu tulburări în metabolismul tiaminei. Statusul antioxidant şi valorile Se^{2-} seric sunt uşor diminuate şi nu pot fi corelate semnificativ cu Mg^{2+}seric.

Formele simptomatice ale hiperexcitabilităţii nervoase datorate deficitului de Mg^{2+} rezultă din sumarea efectelor celulare directe cu cele mediate local şi sistemic (Durlach *et al.*, 2000). Efectele directe asociază scăderea substanţelor energetice, alterarea distribuţiei Ca^{2+}, diminuarea mesagerilor secunzi nucleotidici şi augmentarea susceptibilităţii la peroxidare. Efectele *mediate local* asociază creşterea activităţii neuromediatorilor excitatori: acetilcolina, catecolaminele şi a receptorilor ionotropici (NMDA şi non-NMDA) ai aminoacizilor excitatori cu scăderea activităţii neuromediatorilor inhibitori: GABA, taurina, adenozina şi receptorii K ai opioizilor. Efectele *mediate sistemic* asociază creşterea producţiei de mediatori ai inflamaţiei: neuropeptide, prostanoizi, citokine Th_1 şi diminuarea apărării antioxidante. Manifestările deficitului de Mg^{2+} sunt diferite după specie, vârstă şi gradul de carenţă. Eficacitatea administrării de Mg^{2+} poate fi evaluată prin parametri multipli. Testele de nocicepţie termică şi chimică evidenţiază, la şoarece şi şobolan, „hipoalgezie morfin-like" prin corectarea deficitului cu acetiltaurinat de Mg^{2+} (Durlach *et al.*, 2000).

Se ştie astăzi că activarea receptorilor glutamat-ergici N-metil-D-aspartat (NMDA) şi non-NMDA joacă un rol-cheie în procesele nociceptive medulare. Folosind un cateter intratecal (I.T.) lombar şi un cateter de dializă peritoneală la şobolani uşor anesteziaţi, s-au făcut o serie de observaţii interesante (Tsai *et al.*, 2001). Administrarea I.T. de acid kainic-KA (agonist al receptorului non-NMDA) determină durere şi creşterea semnificativă de aspartat, glutamat şi taurină în lichidul de dializă. Pretratamentul I.T. cu $MgSO_4$ determină supresia (dependentă de doză) manifestărilor algogenice şi eliberarea de aspartat. Aceste date sugerează că activarea receptorilor KA determină o puternică stimulare excitatorie medulară, cu eliberarea de aspartat şi apariţia durerii. Anularea acestor efecte prin administrarea de Mg^{2+} sugerează un posibil rol al acestui cation bivalent în reglarea activităţii receptorilor non-NMDA. De altfel, studii recente relevă abilitatea Mg^{2+} de a bloca hiperalgezia termică şi mecano-hiperalgezia la şobolani cu neuropatie periferică dureroasă experimentală (Xiao, Bennett, 1994). Alţi autori (Mauskop *et al.*, 1994, precum şi Castelli *et al.*, 1993) consideră migrenele ca fiind „un status de hiperexcitabilitate neuronală centrală", asemănător cu spasmofilia, prin deficit de Mg^{2+} intracelular. Administrarea sărurilor de Mg^{2+} a diminuat sau abolit cefalalgiile habituale (mai ales pe cele cu aspect migrenos).

6.2. Zincul

Zincul (Zn^{2+}) este un alt microelement asupra căruia s-a îndreptat tot mai mult, în ultimii ani, atenţia cercetătorilor. Descoperirea în 1930 a esenţialităţii acestui oligoelement a fost urmată de studii care au evidenţiat rolurile sale multiple, Zn^{2+} influenţând funcţia a peste 300 de enzime, fiind în acelaşi timp şi component structural pentru alte enzime (metalo-enzime), hormoni, neuropeptide, receptori hormonali şi probabil nucleotide. Metalul îndeplineşte fie rol de coenzimă la nivelul locului activ din moleculă, fie rol în menţinerea structurii sale cuaternare. În organism, zincul intervine foarte probabil în acest dublu mod. În prezent se ştie că Zn^{2+}, ca şi alte metale (Fe, Cu, Co, Mg), este legat intim, în cantitate întotdeauna constantă, de unele proteine, constituind compuşi organozincici specifici, cu

Scanned with OKEN Scanner

activitate enzimatică proprie. Implicarea Zn^{2+} în diviziunea şi diferenţierea celulară, în moartea celulară programată, în transcripţia genelor, în funcţia biomembranelor şi în multiple activităţi enzimatice demonstrează rolul acestui element mineral în organism din primele etape embrionare ale vieţii până la moarte.

Zn^{2+} a fost dozat în cantităţi importante în unele arii ale sistemului nervos, în sistemul endocrin şi în organele reproductive. El este prezent în concentraţii mari la nivelul sistemului nervos central (SNC), predominant la nivelul hipocampului (axonii fibrelor musciforme), amigdalei şi cortexului. Zn^{2+} influenţează dezvoltarea SNC din primele etape ale vieţii, lipsa acestui micronutrient fiind însoţită de anormalităţi în ceea ce priveşte capacitatea de învăţare, controlul emoţional, capacitatea de explorare. La nivelul SNC, Zn^{2+} se află sub trei forme : în vezicule, liber şi legat de proteine. Un procent de 5-15% se găseşte la nivelul veziculelor presinaptice ale butonilor terminali din terminaţiile nervoase glutamatergice. Prin stimularea căilor nervoase care conţin Zn^{2+} se produce eliberarea acestuia prin exocitoză din vezicule, Zn^{2+} fiind un posibil modulator în transmisia sinaptică (Vogh, 2000). Eliberarea Zn^{2+} din veziculele terminaţiilor presinaptice ale fibrelor nervoase musciforme, la nivel hipocampic este Ca^{2+} dependentă. S-a dovedit că în hipocamp, Zn^{2+} este depozitat împreună cu aminoacizi excitatori : glutamat, aspartat şi este eliberat numai la nivelul sinapselor excitatorii.

La nivelul sistemului nervos, carenţa de Zn^{2+} afectează sinaptogeneza, determină anormalităţi dendritice, perturbă mielinizarea. Prin intervenţia Zn^{2+} asupra enzimelor implicate în metabolismul dopaminei (dopamin-beta-hidrolaza şi fenil-etanol-amin-metil--transferaza) s-a presupus importanţa acestui micronutrient în etiopatogenia schizofreniei, zincul fiind implicat şi în metabolismul acidului glutamic.

O serie de studii recente (Vogh, 2000 ; Mungiu *et al.*, 2001) aduc argumente cu privire la implicarea Zn^{2+} în nocicepţie la nivel medular, rol asemănător cu cel manifestat la nivel hipocampic. Activitatea antinociceptivă a Zn^{2+} ar rezulta din proprietatea acestui microelement de a modula acţiunea neurotransmiţătorilor la nivelul receptorilor implicaţi în nocicepţie. Efectul produs de modificarea concentraţiei Zn^{2+} extracelular pare să fie dependent de calea nociceptivă testată (Mungiu *et al.*, 2001). Astfel, scăderea Zn^{2+} extracelular la nivel spinal (prin administrarea intratecală de chelatori de Zn^{2+} ce nu penetrează membrana neuronală) determină *hiperalgezie la stimulul nociceptiv termic*. Administrarea I.T. de Zn^{2+} nu influenţează nocicepţia termică, dar *determină antinocicepţie chimică*. Diferenţa de sensibilitate între aceste două modele de nocicepţie sugerează că Zn^{2+} prezintă două mecanisme distincte prin care intervine în antinocicepţia chimică şi, respectiv, în hiperalgezia termică.

Pentru elucidarea mecanismului prin care Zn^{2+} influenţează nocicepţia, s-a studiat transportul acestuia la nivelul canalelor ionice cuplate cu receptorii glutamaţi localizaţi la nivelul terminaţiilor fibrelor aferente primare C. Studii electrofiziologice au demonstrat că Zn^{2+} are un efect inhibitor asupra receptorilor NMDA (prin dublu mecanism, voltaj-dependent şi voltaj-independent) şi amplifică răspunsul receptorilor AMPA. Zn^{2+} inhibă receptorii NMDA prin mecanism necompetitiv şi acţionează pe un „site" distinct faţă de Mg^{2+}. Efectul inhibitor al Zn^{2+} este diferit la nivel spinal (efect posibil amplificat de activitatea glutamatergică şi glicinergică) comparativ cu cortexul (efectul inhibitor al Zn^{2+} este diminuat prin administrarea de glutamat şi glicină). Această manifestare diferită poate fi atribuită numărului inegal de receptori NMDA la nivel spinal şi cerebral (Liu, 1994). La nivelul sinapselor centrale Zn^{2+} este eliberat presinaptic concomitent cu glutamatul şi (posibil) transferă excitaţia de pe receptorii NMDA pe receptorii AMPA şi/sau kainat. La nivelul hipocampului, eliberarea de la nivelul fibrelor nervoase musciforme determină inhibiţia

Scanned with OKEN Scanner

tonică a receptorilor NMDA de pe neuronii piramidali (Vogt, 2000, *apud* Mungiu, 2001). Supraactivarea receptorului glutamat-ergic facilitează intrarea Zn^{2+} în neuron, atât direct, prin canalele calcice via receptori NMDA şi AMPA, cât şi indirect, prin canalele de calciu voltaj-dependente sau/şi prin pompa Na^+/Ca^{2+}. Astfel, Zn^{2+} apare analog calciului în medierea lezării neuronale secundare activării receptorului glutamat. Unele dintre efectele neuroprotectoare ale antagoniştilor de glutamat sau chiar ale blocanţilor canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente ar putea fi datorate în parte reducerii efectelor negative ale Zn^{2+}intracelular. Zn^{2+} extra-neuronal mediază citotoxicitatea prin inhibarea receptorilor NMDA. Studiul efectului Zn^{2+} asupra neurotoxicităţii a demonstrat că, în concentraţii micromolare, Zn^{2+} protejează neuronii corticali de efectele toxice ale expunerii excesive la glutamat (Vandenberg *et al.*, 1998).

Asocierea deficienţei de Zn^{2+} cu patologia psihiatrică reprezintă un nou domeniu de cercetare. Diverse studii vin să demonstreze că boala Pick, anomalie ereditară cu demenţă precoce prin degenerescenţă cerebrală, are legătură cu anomalii ale metabolismului Zn^{2+}. Constantinidis (1977) (citat de Prasad) studiază relaţiile între boala Pick şi Alzheimer în funcţie de metabolismului Zn^{2+}. El găseşte o creştere a Zn^{2+} tisular în hipocamp, a Zn^{2+} globular (hematii), a Zn^{2+} seric şi a excreţiei urinare în boala Pick şi o scădere în Alzheimer. Disulfiranul şi EDTA – calcic, chelatori de zinc, cresc excreţia urinară de Zn^{2+} la indivizii normali, dar nu şi în boala Alzheimer. Studiile permit să se admită existenţa unei supraîncărcări cu Zn^{2+} în ţesuturi în maladia Pick, confirmată prin ameliorarea clinică înregistrată după tratamentul cu EDTA şi probabil o insuficienţă de Zn^{2+} în boala Alzheimer.

Atât şoarecele transgenic, cât şi modelele de culturi celulare ale sclerozei laterale amiotrofice familiale (FALS – Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis) promovează un efect „de câştig funcţional" pentru mutaţiile din dismutaza de superoxid de cupru şi zinc (Cu – Zn – SOD = Cu Zn Superoxide Dismutase) asociat cu FALS, dar natura funcţiei câştigate rămâne incomplet cunoscută. Date recente demonstrează că suplimentarea alimentaţiei cu Zn^{2+} ameliorează maladia. Transmiterea influxului nervos este optimizată şi modificările anatomice sunt mult diminuate prin Zn^{2+}, posibil prin intervenţia acestui microelement în transmiterea informaţiei genetice („zinc fingers"). Zn^{2+} interferează cu o serie de microelemente.

Interrelaţiile biologice ale microelementelor sunt bazate pe proprietăţile fizico-chimice ale ionilor lor. Acest concept a dus la presupunerea că ionii a căror valenţe au o structură similară sunt antagonişti din punct de vedere biologic. Structura electronică a ionului cupros o întâlnim şi la Zn^{2+}, Cd^{2+} şi Hg^{2+}. De aceea ei se dovedesc a fi antagonişti.

6.3. Cuprul

Cuprul (Cu^{2+}), constituent al citocromoxidazei, are rol important în reacţiile de fosforilare oxidativă. Cuprul intervine în procesul de mielinogeneză. În deficit, apar alterări mielinice prin mecanismul de scădere a activităţii citocromoxidazei din ficat, muşchi şi ţesutul nervos, pe de o parte, iar pe de altă parte, prin sinteza insuficientă a fosfolipidelor prin fosforilare oxidativă. Totodată apar tulburări de coordonare la animalele tinere (Underwood, 1992). Metaloproteinele ce conţin Cu^{2+} (hemocupreina, hepatocupreina, cerebrocupreina) sunt superoxiddismutaze, în prezenţa lor având loc o dismutare accelerată a superoxidului în oxigen şi peroxid. Intervenţia cupreinelor în metabolismul oxigenului interferează şi cu Zn^{2+}.

În patologia genetică se cunosc două anomalii congenitale de metabolism al cuprului: trichopolidistrofia sau boala lui Menkes şi boala Wilson.

Trichopolidistrofia este descrisă ca şi o encefalopatie degenerativă progresivă, cu transmitere recesivă legată de sex, cu evoluţie letală până la vârsta de 2-3 ani. Simptomatologia

caracteristică bolii apare devreme, printr-o încetinire a creşterii în greutate, instabilitate termică, cu tendinţă la hipotermie, hipotonie şi mioclonii, tulburări neurologice până la letargie. Anatomopatologic se pun în evidenţă leziuni cerebrale degenerative progresive. Prematuritatea predispune la boală, deoarece prematurul este susceptibil la defecte ce privesc absorbţia şi metabolismul cuprului; la acestea se adaugă faptul că la naştere, rezervele de Cu^{2+} în ţesuturi sunt foarte mici, existând timp de 3 săptămâni o balanţă negativă a cuprului.

Boala Wilson este o afecţiune recesiv autosomală, caracterizată prin acumulare anormală de Cu^{2+} în ţesuturi, cu precădere în ficat, creier, rinichi. Clinic se caracterizează prin triada: ciroză, tulburări neurologice, semne oculare. Tulburările neurologice de tip degenerativ antrenează tremurături, tulburări de tonus muscular cu rigiditate, asociate cu tulburări psihice, afectarea memoriei şi a raţionamentului şi chiar epilepsie.

Studii recente (O'Dell) relevă că deficitul de Cu^{2+} produce, la şobolan, scăderea cantităţii de dopamină în corpul striat şi manifestări clinice sinonime cu cele din boala Parkinson.

Observaţii experimentale (Okuyama şi Hashimoto, 1997) relevă un efect analgezic suplimentar al antiinflamatoarelor nesteroidiene prin cuplare cu ionul de cupru, printr-o posibilă activare a receptorilor opioizi.

6.4. Manganul

Manganul (Mn^{2+}) este un activator al adenilatciclazei (Mg^{2+} are aceeaşi proprietate), intervenind astfel în formarea AMP-ului ciclic, în sinteza fosfodiesterazei şi a altor enzime. Mn^{2+} este activatorul arginazei, enzimă ce catalizează reacţia de transformare a argininei în ornitină şi uree, având deci un rol activ în ciclul ureei. Arginaza este localizată în mitocondriile ficatului. Mitocondriile izolate şi intacte au capacitatea de a acumula unii cationi bivalenţi în timpul procesului respirator. Aceşti ioni bivalenţi sunt Ca^{2+}, Mn^{2+}, Sr^{2+}. În timp ce aceşti ioni sunt acumulaţi în mitocondrii în procesul respiraţiei, ionii de H^+ sunt respinşi din mitocondrii în mediu.

Datele experimentale, fără să precizeze în totalitate modul de acţiune al Mn^{2+} asupra membranelor excitabile, arată că acesta poate determina hiperpolarizare şi poate împiedica astfel accentuarea excitabilităţii sau a contractilităţii induse de către potasiu. Mn^{2+} acţionează şi prin reducerea permeabilităţii membranei pentru calciu. Răspunsul depolarizant Ca^{2+}-dependent, în terminaţiile presinaptice, intrarea în celulă a calciului şi depolarizarea dată de K^+ sunt blocate de Mn^{2+} (Sarkar, 1992).

În patologie s-a cunoscut în primul rând efectul supraîncărcării cu Mn^{2+}, în special la minerii care inhalează perioade lungi de timp Mn^{2+}. Aceştia prezintă o suferinţă cronică, ce se caracterizează prin prezenţa unui sindrom encefalitic, tabloul clinic fiind dominat de un sindrom extrapiramidal. Prasad *et al.* consideră că la baza acestei intoxicaţii cronice există o degenerescenţă hepato-lenticulară. Leziunile anatomice se produc cu precădere în nucleii cenuşii centrali (nucleul caudat, putamen, pallidum), în cazurile grave existând leziuni la nivelul cortexului, cerebelului şi măduvei.

6.5. Cobaltul

Cobaltul (Co) este singurul oligomineral care este fiziologic activ pentru organism numai sub formă de cianocobalamină sau vitamină B_{12} (organismul uman nu poate sintetiza vitamina B_{12}). Mai mult decât în cazul altor oligoelemente, concentraţia Co în organism este dependentă de aportul exogen.

Scanned with OKEN Scanner

Descoperirea în 1948 a vitaminei B_{12}, care conţine 4% Co în molecula sa, situaţie unică în care un oligomineral face parte dintr-o vitamină, demonstrează însemnătatea sa certă în anumite metabolisme legate de constituţia şi circulaţia sanguină a Co şi explică efectele cauzate de carenţa în acest microelement.

Cobaltul îşi exercită rolul său biologic, în principal, prin intermediul vitaminei B_{12} din care face parte, importanţa sa vitală constând în efectul său ca grupă funcţională a vitaminei B_{12} şi a coenzimelor de vitamină B_{12}. Parţial este capabil să preia rolul altor ioni bivalenţi în activitatea unor reacţii enzimatice. Spre exemplu, reacţiile carboxipeptidazei, ale aldolazei şi carboanhidrazei, fosfatazei, alcooldehidrogenazei şi fosfoglucomutazei, care, în mod normal, sunt activate de către Zn^{2+} sau/şi Mg^{2+}.

Tratamentul catalitic prin Co obţine rezultate foarte bune în dereglările funcţionale neurovegetative, precum aritmia extrasistolică ce traduce predominanţa vagului asupra simpaticului şi care se manifestă de obicei la schimbări de poziţie (din ortostatism în poziţie declivă).

6.6. Rubidiul

Rubidiul (Rb) este un analog al K^+ în procesele biologice. Asemănarea între metabolismul rubidiului şi cel al potasiului începe în primul rând din repartiţia lor în organism, ambii fiind ioni preponderent intracelulari. Afinitatea celulară pentru unul sau altul dintre aceşti doi ioni depinde şi de modul de administrare. Astfel, dacă ^{42}K şi ^{86}Rb sunt administraţi simultan, captarea intracelulară a Rb este mai mică decât pentru potasiu, fapt dovedit de Goresky pentru muşchi şi celula parenchimatoasă hepatică. Dacă însă Rb este administrat cronic, nivelul concentraţiei sale în muşchi creşte, existând posibilitatea ca jumătate din potasiu să fie înlocuit de către Rb. Müller şi Meltzer dovedesc că Rb poate substitui potasiul necesar în conducerea neuronală, schimbând potenţialul de acţiune. Se pare că Rb are un rol în excitabilitatea neuromusculară, fapt dovedit de acumularea preferenţială a Rb în muşchii scheletici (Kernan şi McDermott), sugerându-se ideea că Rb este necesar contracţiei musculare, el pătrunzând activ în fibre. Analgezia indusă prin morfină este potenţată prin adausul de clorură de cesiu, litiu sau rubidiu (Bulaev, 1998). Cea mai activă s-a dovedit a fi clorura de cesiu.

Există dovezi şi în sensul efectului antidepresiv al sărurilor de Rb, explicându-se acest efect prin creşterea concentraţiei cerebrale a serotoninei, substanţă considerată încă din 1969 a avea un rol în patogenia depresiei (Neve, 1990).

6.7. Molibdenul

Molibdenul (Mo) este considerat un oligomineral esenţial, deoarece intră în compoziţia enzimelor cu funcţii biologice importante. Richert şi Westfeld (citaţi de Underwood, 1992) au demonstrat că cele două enzime flavoproteice, xantin-oxidaza şi xantin-dehidrogenaza, conţin molibden, participând în metabolismul purinic cu rol catalitic în oxidarea şi dehidrogenarea xantinei.

Importanţa biologică a Mo a fost recunoscută din momentul în care s-a descoperit că el este un cofactor al enzimelor intracelulare ce conţin Fe, xantin-oxidază şi aldehid-oxidază.

Scanned with OKEN Scanner

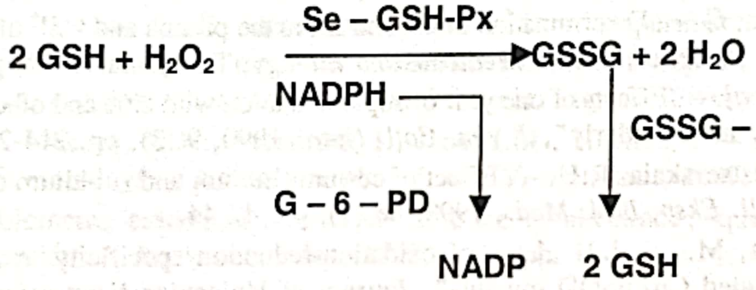
Diminuarea aportului de Mo are drept consecinţă reducerea activităţii acestor enzime. Cele două enzime molibdoflavinice sunt implicate în lanţul de transport al electronilor.

În funcţionarea sistemului de oxido-reducere mitocondrial, pe lângă Mo, are importanţă şi cantitatea de Cu intracelular. Acesta este necesar în activitatea citocrom-oxidazei, iar Mo în reducerea citocromului. Nu se cunosc date cu privire la rolul Mo în nocicepţie.

6.8. Seleniul

Seleniul (Se) este prezent în cantităţi mici în diferite alimente, cantitatea sa în vegetale şi produsele de natură animală depinzând în cea mai mare parte de bogăţia solului în seleniu. Limitele între nivelul aportului fiziologic (optim) de seleniu şi doza minimă toxică sunt apropiate, fapt ce impune cercetări pentru a se putea preciza rolul jucat de variaţiile în plus sau în minus ale seleniului în patologie. Cea mai importantă funcţie a seleniului este cea legată de glutathion-peroxidază (GSH-Px), enzimă a cărui cofactor este seleniul.

Activitatea GSH-Px poate fi schematizată astfel:



În locul apei oxigenate din reacţia anterioară, în organism figurează hidroperoxizii acizilor graşi; de aici rezultă deosebita importanţă a Se-GSH-Px în „inhibarea" peroxidării lipidelor, efect asemănător cu cel al vitaminei E.

Pope *et al.* demonstrează că seleniul protejează organismul de efectele nocive ale substanţelor oxidante, în prezenţa glucozei.

Se-GSH-Px este o enzimă specifică pentru glutation, tripeptid sintetizat în următoarele reacţii:

$$\text{Acid glutamic} + \text{cisteina} + \text{ATP} \xrightarrow{Mg^{2+}} \gamma\text{-glutamil} - \text{cisteina} + \text{ADP} + \text{P}$$

$$\gamma\text{-glutamil} - \text{cisteina} + \text{glicocol} + \text{ATP} \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{glutation} + \text{ADP} + \text{P}$$

Activitatea Se-GSH-Px este proporţională cu concentraţia glutationului. Prin participarea sa la sinteza enzimelor cu rol antiradicalic, Se este considerat un protector neuronal. Peroxidarea lipidică şi stresul oxidativ la nivel cerebral par a fi reduse prin aport exogen de seleniu.

În concluzie, rezultă că patologia oligoelementelor rămâne un domeniu deschis de cercetare, cu perspective de descoperire a noi entităţi morbide, actualmente necunoscute sau de etiologie încă neclară. Multiplele funcţii în care oligoelementele sunt implicate în

Scanned with OKEN Scanner

organism justifică dezvoltarea pe care a luat-o în ultimele două decenii studiul lor în patologia umană. Substanțele utilizate în analgezia modernă au efecte variate asupra transportului intra- și extracelular al microelementelor. Astfel, anestezia operatorie scade majoritatea microelementelor la valori bazale, iar analgezia postoperatorie cu opioizi epidural și anestezice locale determină o scădere semnificativă a zincului și a seleniului seric. Toate aceste observații experimentale constituie tot atâtea puncte de plecare în perspectiva utilizării microelementelor (asociate sau solitare) în analgezie.

Bibliografie

1. Aikawa, J.K. – *1-er Sympos. intern. Deficit magnesique en pathol. humaine*, Vittel, France, 1973, pp. 49-54.
2. Baquer, N.Z., Hothersall, J.S., Greenbaun and McLean, P. – *Biochemical and biophysical research communications*, 1975, 62 (3), pp. 634-641.
3. Bădescu, M. – *Zincul, o speranță pentru diabetici*, Casa Editorială „Demiurg", 1997.
4. Begon, S., Pickering, G., Eschalier, A., Dubray, C. – „Magnesium and MK-801 have a similar effect in two experimental models of neuropathic pain", *Brain Res.*, 2000, 29, 887 (2), pp. 436-439.
5. Benga, J., Benga, G. – „Determination of Cu and Zn in the plasma and CSF of epileptic children – Metal elements in environment", *Medicine and Biology*, Timișoara, 1993, p. 3.
6. Bogden, J.D. *et al.* – „Effects of one year of suplementation with zinc and other micronutrients on cellular imunity in the elderly", *J. Am. Coll. Nutr.*, 1990, 9 (3), pp. 214-225.
7. Bulaev, V.M, Ostrovskaia, R.U. – „Effect of cesium, lithium and rubidium on several effects of morphine", *Bull. Eksp. Biol. Med.*, 1998, 86 (7), pp. 42-44.
8. Cafe, C., Testa, M. *et al.* – „Loss of oxidation-reduction specificity in amyotrophic lateral sclerosis-associated CuZnSOD mutants", *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 15, 2000, pp. 71-83.
9. Castelli, S., Meossi, C., Domenici, R., Fontana, F., Stefani, G. – „Magnesium in the prophylaxis of primary headache and other periodic disorders in children", *Pediatr. Med. Chir.*, 1993, 15 (5), pp. 481-488.
10. Coirault, R. – *Clinique* (Paris), 1980, 65-66, 411.
11. Durlach, J., Bac, P., Bara, M., Guiet-Bara, A. – „Physiopathology of symptomatic and latent forms of central nervous hyperexcitability due to magnesium deficiency: a current general scheme", *Magnes. Res.*, 2000,13 (4), pp. 293-302.
12. Eisinger, J., Plantamura, A., Marie, P.A., Ayavou, T. – „Selenium and magnesium status in fibromyalgia", *Magnes. Res.*, 1994, 7 (3-4), pp. 285-288.
13. Fabris, N., Mocchegiani, E., Mozzioli, M., Provinciali, M. – „Role of zinc in neuroendocrine--imune interactions during aging", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1991, 621, pp. 314-326.
14. Favier, A. – „The role of zinc in reproduction", *Biol. Trace Elem. Res.*, 1994, 32, pp. 363-382.
15. Ghergariu, S. – *Oligominerale și oligomineraloze*, Editura Academiei RSR, București, 1980.
16. Goresky, C.A. *et al.* – *J. Clin. Invest.*, 1993, 52, pp. 975-990.
17. Greene, D., Sima, A. – „Diabetic neuropathy", in *Diabetes mellitus*, Elsevier, New York, 1990, pp. 710-755.
18. Hadjimarkos, D.M., Shearer, T.R. – *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1983, 26, pp. 583-585.
19. Henkin, R.J. *et al.* – *J. Pediat.*, 1973, 82, pp. 831-837.
20. Ionescu, G.D., Jaba, I., Cojocaru, V., Tarțău, L., Negru, D., Haulică, I., Mungiu, O.C. – „Zincul și durerea", *Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică*, vol. V, supliment, mai 2001, p. 24.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

IMPLICAŢII GENETICE ÎN ALGEZIOLOGIE

Ostin C. Mungiu,
Dunărea G. Ionescu

REPERE CRONOLOGICE	
1973	– utilizarea naloxonului pentru legarea specifică de receptorul opioid;
1974-1975	– izolarea enkefalinelor şi punerea la punct a unor metode radioimunologice de determinare a acestora;
1979	– clonarea primului mARN ce exprima un prepropeptid opioid (POMC);
1987	– clonarea cADN-urilor pentru preproenkefaline şi prodinorfine;
1992	– clonarea receptorilor pentru opioizii endogeni (cADN).

Studiul durerii se efectuează atât în plan fundamental, cât şi în clinică. Cercetările fundamentale includ tehnici farmacologice, electrofiziologice, biochimice şi, în ultimul deceniu, şi tehnici de genetică moleculară. Acestea au fost posibile ca urmare a progreselor impresionante realizate în studiul sistemelor biologice prin metoda PCR (*Polymerase Chain Reaction*) şi a vectorilor ADN de mare capacitate. Unii autori (Mogil şi Grisel, 1998) consideră că ne aflăm în faţa unei adevărate „revoluţii moleculare", care ar cuprinde:

a) clonarea, secvenţierea şi cartografierea (*mapping*) genelor ce mediază un fenomen biologic;
b) studierea exprimării acestor gene într-o manieră dependentă de specificitatea tisulară, temporală şi de condiţiile experimentale;
c) modificarea (alterarea) expresiei genetice prin injectarea de mARN antisens sau crearea de animale transgenice;
d) terapie genică, superioară metodelor farmacologice actuale, metode limitate datorită lipsei de specificitate a majorităţii liganzilor existenţi.

7.1. Aspecte metodologice

Realizarea de animale transgenice se poate face prin:

1. Adăugarea la genomul-gazdă de gene exogene.
2. Inactivarea sau compromiterea funcţională a genelor endogene.

Animalele create prin primul procedeu (aport genetic exogen) au fost denumite animale transgenice (TG), iar cele obţinute prin cel de-al doilea procedeu (inactivare genică), animale *knock-out* (KO).

Dacă prin primul procedeu se realizează integrarea în genomul-gazdă a unui fragment de ADN exogen denumit „vector" sau „transgenă" la nivelul situsului genomic dorit (Sigmund, 1993), în cel de-al doilea caz se procedează (exploatând fenomenul natural al „recombinării omoloage") la îndepărtarea genei-ţintă. Prin această metodă, vectorii pot fi integraţi ca porţiuni din ADN diferite ca secvenţă de genomul-gazdă, modificând sau înlocuind în totalitate secvenţa-ţintă (Zimmer, 1992). Ca urmare, secvenţa transgenică obţinută fie înlocuieşte o regiune vitală pentru exprimarea genei, fie introduce un codon stop prematur, dar în ambele situaţii nu mai poate codifica o proteină funcţională.

Manipularea *in vitro* a genomului a permis realizarea organismelor transgenice viabile. Astfel, celule bazale embrionare de şoarece (linia 129 – *embryonic stem* – ES) au fost izolate şi perpetuate în culturi celulare. După manipulare transgenică, aceste celule sunt microinjectate în cavitatea blastocelului unui embrion de şoarece obţinut *in vitro* şi apoi acesta este implantat (prin metode chirurgicale) în uterul unei „mame" pretratate hormonal pentru a accepta implantul. Amestecul dintre celulele embrionului de şoarece şi celulele ES se poate face în orice ţesut, inclusiv în liniile germinale. Vor rezulta de aici indivizi diferiţi numiţi „himere" (*chimeras*).

Pentru o identificare clară a acestui tip de şoarece, s-a recurs la o tehnică simplă dar foarte eficientă: suşa 129 este de la şoareci albi şi ea este injectată în blastocistul unor şoareci negri (C57BL/6), astfel că „himerele" vor avea ambele culori. Dacă au fost penetrate şi liniile germinale, şi urmaşii acestor şoareci bicolori vor păstra aceste caractere mutante. Proporţia în care s-a realizat mixarea se poate aprecia prin metode specifice de calcul genetic (*genomic screening*).

7.2. Aplicaţii în algeziologie

Tehnicile menţionate mai sus au fost aplicate la studiul mecanismelor de acţiune a numeroaselor tipuri de molecule implicate atât în procesul algezic, cât şi în analgezie. Acest studiu este atât de incitant, încât numeroase echipe de cercetători îşi dispută diferitele aspecte obţinând rezultate impresionante, deşi nu totdeauna concordante. Într-un excelent material retrospectiv pe această temă, Mogil şi Grisel menţionau în august 1998 aproximativ 250 de lucrări în acest domeniu. O sinteză a datelor obţinute va fi prezentată mai jos cu menţiunea că, fiind un capitol foarte actual şi extrem de dinamic, unele aspecte pot suferi modificări ca o consecinţă a cercetărilor ulterioare.

Studiile cuprind atât modificări ale moleculelor receptoare, cât şi ale moleculelor transmiţătoare. Sunt astfel prezente studii asupra următoarelor categorii de molecule implicate în procesul algezic:

1. Neurotrofine : receptori pentru neurotrofine.
2. Mediatori periferici ai nocicepţiei.
3. Receptori opioizi – opioizi endogeni.
4. Receptori neopioizi implicaţi în modularea durerii.
5. Molecule de transmitere intracelulară a semnalului.

7.2.1. Neurotrofine: receptori pentru neurotrofine

Numeroase date atestă implicarea factorului de creştere a nervului (NGF) în procesele inflamatorii şi algezice. În afara moleculei deja menţionate, au mai fost identificaţi factorul neurotrofic derivat din creier (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) şi neurotrofinele 3 (NT3) şi 4 (NT4), unele dintre acestea cu efect analgezic demonstrat (Sinciak, 1994). S-au obţinut mutanţi de tip KO şi TG pentru NGF, pentru receptorii tirosinkinazici TrKA (care leagă NGF) şi pentru receptorul p75 (care leagă toate neurotrofinele menţionate anterior). Mutanţii, în general, nu au rezistat postnatal, ceea ce demonstrează implicarea moleculelor menţionate în dezvoltarea sistemului nervos central şi în supravieţuirea neuronală.

Experienţele lui Davies *et al.* (1993) au demonstrat că supraproducerea de NGF determină hiperalgezie, în timp ce subexprimarea NGF (obţinută cu agenţi antisens) ar determina analgezie.

Smeyne *et al.* (1994), lucrând cu şoareci KO deficienţi în TrKA, au observat o reducere a sensibilităţii la stimuli termici, mecanici şi chimici, ceea ce a permis o explicaţie pentru neuropatia senzorială ereditară tip IV identificată la om în familii cosanguine şi caracterizată prin insensibilitate congenitală la durere şi anhidroză (Indo, 1996).

Bergman *et al.* (1997) au realizat şoareci KO la care lipseau receptorii p75 şi au observat la animalele obţinute analgezie atât ca urmare a stimulării mecanice, cât şi termice.

7.2.2. Mediatori periferici ai nocicepţiei

Se admite că variate procese algezice (hiperalgezia primară şi secundară, allodinia) sunt rezultatul implicării la nivelul terminaţiilor nervoase ce constituie nociceptorii numeroaselor grupe de substanţe numite de Dickenson „supa periferică", şi anume : citokine, kinine, eicosanoizi, purine, amine, cationi, radicali liberi etc.

Toate acestea determină modificări de durată variabilă a sensibilităţii nociceptorilor (sensibilizare periferică), dar şi la nivelul neuronilor unde aceştia se proiectează (sensibilizare centrală).

Utilizându-se modele transgenice pentru studiul acestor molecule, s-a realizat :

- Model TG şi KO pentru interleukina 6, moleculă implicată în procesul inflamator. Animalele KO au demonstrat hiposensibilitate la durere, dar nu toate datele din literatură confirmă aceasta (Aloisi, 1995 ; Xu, 1997).
- Robertson *et al.* (1997) au utilizat şoareci KO la care era absent receptorul pentru gama-interferon (gama-IFN) şi la care a observat o hiposensibilitate la stimuli dureroşi.
- Murata *et al.* (1997) au publicat date din care reiese că la şoarecii KO la care lipsea receptorul la prostaciclină se obţinea un edem redus la injectarea în labă a carageenanului (substanţă cu efect inflamator cert) şi se observa o reducere a numărului de zvârcoliri în testul cu acid acetic (testele *hot-plate* şi *tail-flick* nu au dat rezultate semnificative).

Scanned with OKEN Scanner

- Bradikinina, un mediator principal al durerii şi inflamaţiei, a reţinut de asemenea atenţia cercetătorilor. Principalul receptor implicat în nocicepţie pare a fi B2. Rupniak *et al.* (1997) au realizat şoareci KO la care receptorul B2 era absent şi au observat că aceştia erau insensibili la durerea provocată uzual de injectarea intraplantară de bradikinină. Această insensibilitate nu a fost observată şi la injectarea de formalină, ceea ce favorizează ipoteza că în acest din urmă caz ar fi implicaţi receptorii B1.
- Substanţa P, mediator cunoscut al durerii şi precursorul ei, preprotachykinina-A (PPT-A), au fost studiate pe şoareci KO. Zimmer (1998) nu a observat nici o modificare în testele de durere *tail-flick* şi la acid acetic, dar a menţionat o analgezie relativă la testul cu formalină, ceea ce l-a condus la concluzia unei implicări a substanţei P în analgezia supraspinală. Aceste rezultate nu au fost confirmate de către Chao *et al.* (1998), care au obţinut rezultate ce demonstrează hiposensibilitatea şoarecilor KO lipsiţi de PPT-A la durere în testele amintite. De aceea şi interpretările celor două grupe de autori privitor la rolul substanţei P în producerea durerii acute şi cronice nu sunt concordante. Rezultatele lămuritoare sunt aşteptate de la cercetările ulterioare.
- Ledent *et al.* (1997), utilizând şoareci KO la care gena pentru receptorul pentru adenozină A_{2a} era alterată, au observat o tendinţă de hiposensibilitate la durere la testul *tail-flick* şi *hot-plate*.

7.2.3. Opioizi endogeni – receptori opioizi

Şoarecii KO lipsiţi de beta-endorfine sunt mai sensibili la administrarea supraspinală a morfinei şi a unui agonist enkefalinic-DAMGO decât la administrarea ei la nivel spinal (Grisel *et al.*, 1997).

Şoareci KO lipsiţi de enkefaline au demonstrat o hiposensibilitate algezică în testul *hot-plate* şi în prima fază a testului cu formalină (Konig, 1996).

Şoarecii KO lipsiţi de receptorul opioid μ nu au mai prezentat analgezie la morfină şi nici fenomenul de dependenţă fizică, dar s-au arătat sensibili la fentanyl, heroină şi morfin-6 glucuronid, ceea ce sugerează că acestea din urmă ar acţiona pe un receptor diferit (Rossi, 1997b).

Şoarecii KO lipsiţi de posibilitatea de a exprima receptorul opioid δ nu au arătat modificări în sensibilitatea faţă de morfină (Zhu, 1997).

Şoarecii KO pentru receptorul k nu mai prezintă analgezie după administrarea agonistului K pur U50.488H (Simoniu, 1998).

Orfanin FQ-nociceptina (OFQ/N) şi receptorul ei sunt molecule nou-descoperite aparţinând familiei de receptori opioizi, dar a căror acţiune este insuficient cunoscută, existând date contradictorii. Astfel, Grisel (1996) o consideră o peptidă antiopioidă asemănătoare colecistokininei, neurotensinei ş.a. Observaţiile făcute pe şoareci KO pentru receptorul OFQ/N nu au oferit rezultate relevante privitoare la sensibilitatea nociceptivă în comparaţie cu animalele martor.

7.2.4. Receptori neopioizi implicaţi în modularea durerii

Există numeroase studii privind studiile genetice moleculare cu diferitele subtipuri de receptori adrenergici. În modularea analgeziei, cel mai implicat pare a fi receptorul a2-AR, deoarece agonistul său, clonidina, este un coanalgezic utilizat în terapie (în asociere cu

opioizii). Totuşi, se pare că clonidina nu este un agonist pur, ea interacţionând şi cu receptorii imidazolinici (I1 şi I2) (Hieble, 1996). Datele obţinute cu loturi de animale TG sau KO sunt contradictorii şi nu permit deocamdată concluzii certe.

Serotonina este o cunoscută substanţă algogenă căreia i se cunosc opt receptori şi numeroşi subreceptori. Recent, a fost obţinut un şoarece KO pentru receptorul 5-HT1B care s-a dovedit a fi de 10 ori mai sensibil la morfină decât martorul (Mogil, 1995).

Stimulările nociceptive (termice sau chimice) determină în unele structuri nervoase (atunci când au o frecvenţă înaltă) fenomene de inducere a genelor timpurii (*c-fos*, dar şi a altora: c-jun, jun-B, jun-D, Krox-24, fos-B, NGF1-A, NGF1-B şi SRF), care ulterior vor determina sinteza unor proteine (mesageri terţiari). Acestea din urmă au capacitatea de a controla exprimarea altor gene cu rezonanţă în sinteza factorilor de creştere, a proteinelor canalelor ionice, a unor enzime sau a unor neuropeptide biologic active (Tole *et al.*, 1994; Dubner şi Basbaum, 1994). Evenimentele ce declanşează această „intervenţie genică" sunt stimulările excesive ale receptorului NMDA (generatoare ale fenomenului hiperalgeziei prin amplificare-persistenţă *wind-up*), fenomen ce poate fi prevenit prin blocarea receptorului sus-amintit (Yaksh, 1994).

Este interesant de remarcat că exprimarea genelor timpurii din neuronii fos-pozitivi este proporţională cu intensitatea durerii şi se realizează în câteva minute după lezarea fibrei nervoase (Hunt, 1994). Există date care arată că administrarea de morfină la nivel supra-spinal reduce exprimarea proteinei *c-fos* la nivel spinal (Hunt, 1987). Acelaşi autor a dovedit că gena *c-fos* poate fi identificată şi la nivelul altor structuri active în procesele algezice în afara măduvei spinării, cum ar fi: substanţa cenuşie periapeductală, nucleii parabrahiali şi talamusul.

7.2.5. Molecule de transmitere intracelulară a semnalului

Transmiterea intracelulară a semnalelor atât în durerea acută, cât şi în cea cronică pare a se realiza în principal prin sistemele de mesageri secunzi ce implică relaţiile: cAMP-protein-kinaza A (PKA) şi sistemul proteinkinazic-Ca^{++} dependent (PKC), proteinele G şi, mai nou, oxidul nitric („mesagerul retrograd"). Cercetările recente au relevat următoarele date:

- La şoareci KO lipsiţi de izoenzima PKAR1b nu s-au observat diferenţe ale sensibilităţii algezice faţă de lotul martor, cu excepţia fazei târzii a testului la formalină, ceea ce ar sugera un rol al acestei enzime în exprimarea inflamaţiei neurogene şi a durerii persistente rezultate din leziuni tisulare (England, 1996).
- Malmerg *et al.* (1997b) au realizat şoareci KO pentru PKC g, obţinând rezultate ce pledează pentru o reducere semnificativă a hiperalgeziei mecanice, dar nu şi a celei termice, date ce au fost interpretate în favoarea implicării acestui sistem enzimatic în durerea neuropată.
- Şoareci KO pentru nitricoxidsinteza neuronală nu au prezentat modificări de sensibilitate la durere (testul la formalină) (Crosby, 1995). Aceste date vin în contradicţie cu studiile anterioare (Meller, 1993) şi i-au determinat pe alţi autori să explice lipsa modificărilor nocicepţiei prin efectul compensator al altor molecule (posibil CO) (Goto, 1994).
- Rolul proteinelor G – molecule heterotrimerice care iniţiază cascada de transmitere intracelulară – a fost investigat în corelaţie cu procesul algezic. Astfel, la animalele KO, pentru proteina G0 s-a evidenţiat o tendinţă de hiperalgezie (la *hot-plate*).

7.2.6. DREAM – gena durerii

La începutul anului 2002, în revista *Cell*, cercetători de la Universitatea din Toronto au făcut publică descoperirea unui mecanism genetic implicat în modularea durerii, mecanism care ar putea conduce la un nou mod de abordare a managementului durerii.

Grupul condus de Joseph M. Penninger a demonstrat că o proteină calciu sensibilă, numită DREAM (*Downstream Regulatory Element Antagonistic Modulator* – modulator antagonist al elementului reglator situat în aval de genă) determină sinteza unei proteine care deprimă aparatul genetic capabil să citească codul ADN pentru dinorfină. Ca urmare, se constată o scădere a producerii acestei endorfine, moleculă care se eliberează ca răspuns la durere sau stres (23).

Cercetătorii au realizat animale „knock-out", lipsite de gena DREAM, şi au constatat o creştere a producerii de dinorfină în zonele din măduva spinală implicate în modularea transmiterii durerii.

Spre surprinderea cercetătorilor, animalele au prezentat o sensibilitate scăzută la toate tipurile de durere (acută, inflamatorie şi neuropată). Această descoperire face necesară o schimbare a concepţiilor referitoare la mecanismul producerii diferitelor tipuri de durere şi oferă o nouă ţintă pentru obţinerea de analgezice eficiente pentru durerea neuropată.

Un alt fapt interesant observat de către autori a fost acela că lipsa genei DREAM nu a afectat funcţiile motorii şi capacitatea de învăţare şi memorizare. În plus, realizarea unei astfel de analgezii este lipsită de pericolul adicţiei, aşa cum se observă la derivaţii opioizi.

Urmează ca cercetătorii să-şi concentreze eforturile pentru obţinerea unor agenţi farmacologici care ar putea stopa capacitatea genei DREAM de legare la ADN sau ar putea preveni producerea acestei gene.

Gena DREAM a fost clonată în 1998 şi s-a investigat rolul său în mecanismul de producere al bolii Alzheimer (procesarea proteolitică a presenilinelor), în modularea canalelor de potasiu şi a unor funcţii imune.

Cercetările prezentate mai sus nu sunt deocamdată acceptate de către toţi cercetătorii, unii dintre ei recomandând prudenţă în extrapolarea la om a datelor obţinute pe şoarecii „knock-out".

7.3. Remarce finale

Ca orice metodologie nouă, şi studiile transgenice prezintă avantaje, dar şi limite care fac interpretarea datelor uneori foarte dificilă. Indubitabil, selectivitatea oferită de animalele KO va face posibilă găsirea unor agenţi farmacologici cu specificitate înaltă.

Pe de altă parte, complexitatea aparatului genetic, pleiotropia genelor (proprietatea de a influenţa funcţii multiple), capacitatea de compensare a fenomenului studiat fac dificilă interpretarea datelor.

Rezultatele contradictorii ale diverselor laboratoare ne sugerează că deocamdată nu există o standardizare metodologică în stare să permită obţinerea de rezultate reproductibile. Se impune deci o justificată prudenţă în interpretarea rezultatelor existente până acum, dar şi o abordare optimistă cu privire la posibilele realizări în acest domeniu de vârf al cercetării ştiinţifice dintre care una a prins deja contur : terapia genică.

Bibliografie selectivă

1. Aloisi, A.M. *et al.* – „Effects of formalin-induced pain on ACTH, beta-endorphin, corticosterone and interleukin-6 plasma levels in rats", *Neuroendocrinology*, 1995, 62, pp. 13-18.
2. Bergmann, I. *et al.* – „Analysis of cutaneous sensory neurons in transgenic mice lacking the low affinity neurotrophin receptor p75", *Eur. J. Neurosci.*, 1997, 9, pp. 18-28.
3. Cao, Y.Q. *et al.* – „Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain", *Nature*, 1998, 392, pp. 390-394.
4. Caudle, Robert M. – „Dynorphin: friend or foe?", *Pain*, 2000, 87 (3), pp. 235-238.
5. Crosby, G. *et al.* – „Intact nociception-induced neuroplasticity in transgenic mice deficient in neuronal nitric oxide synthase", *Neuroscience*, 1995, 69, pp. 1013-1017.
6. Dubner, R., Basbaum, A. *et al.* – „Spinal dorsal horn plasticity following tissue or nerve injury", P.D. Wall, R. Melzack (eds), *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone, New York, 1994, pp. 225-241.
7. Davies M.F. *et al.* – „The alpha2A adrenoceptor (alpha2A AR) is critical to the development of thermal but not mechanical neuropathic hyperalgesia", *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1997, 23, p. 1538.
8. Dickenson, A.H. – „Spinal cord pharmacology of pain", *Br. J. Anaesth.*, 1995, 75, pp. 193-200.
9. England, S. – „PGE2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal horn ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase AQ cascade", *J. Physiol.*, 1996, 495, pp. 429-440.
10. Hunt, S.P. *et al.* – „Induction of c-fos-like proteins in spinal cord neurons following sensory stimulation", *Nature*, 1987, 328, pp. 632-634.
11. Goto, T. *et al.* – „Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane", *Anesthesiology*, 1994, 80, pp. 409-416.
12. Grisel, J.E. *et al.* – „Orphanin FQ acts as a supraspinal but not a spinal, anti-opioid peptide", *NeuroReport*, 1996, 7, pp. 2125-2129.
13. Grisel, J.E. *et al.* – „Beta-endorphin knock-out mice display altered analgesic responses to centrally administered opioid agonists", *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1997, 23, p. 678.
14. Konig, M. *et al.* – „Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin", *Nature*, 1996, 383, pp. 535-538.
15. Laughlin, T.M. – „Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, 299, pp. 6-11.
16. Ledent, C. *et al.* – „Hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor", *Nature*, 1997, 388, pp. 674-678.
17. Ledo, Fran – „The DREAM-DRE interaction: Key nucleotides and dominant negative mutants", *Cell Research*, 2000, 1498 (2-3), pp. 162-168.
18. Malmberg, A.B. *et al.* – „Preserved acute pain and reduced neurophatic pain in mice lacking PKC-gama", *Science*, 1997b, 278, pp. 279-283.
19. Meller, S.T. *et al.* – „Nitric oxide and nociceptive processing in the spinal cord", *Pain*, 1993, 52, pp. 127-136.
20. Mogil, J.S. *et al.* – „Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide", *Neuroscience*, 1996a, 75, pp. 333-337.
21. Mogil, J.S. *et al.* – „The effect of genotype on sensitivity to inflammatory nociception: characterization of resistant (A/J) and sensitive (C57BL/6) inbred mouse strains", *Pain*, 1998, 76, pp. 115-125.
22. Murata, T. *et al.* – „Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor", *Nature*, 1997, 388, pp. 678-682.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

EVALUAREA DURERII LA ANIMALUL DE EXPERIENŢĂ

Dunărea G. Ionescu,
Ostin C. Mungiu, Victor Diaconescu

8.1. Introducere

Durerea este un simptom al multor boli – peste 10.000 –, ceea ce impune de cele mai multe ori un tratament cu analgezice.

Durerea severă datorată metastazelor canceroase necesită utilizarea unor analgezice puternice, opioizi, uneori în asociaţie cu coanalgezice.

Durerea este un fenomen comun la toate animalele, mai ales la vertebrate – fiind asemănătoare cu cea simţită de oameni. Efectele analgezice la animale sunt comparabile cu efectele terapeutice la oameni, ceea ce permite exploatarea rezultatelor experimentale pentru uzul clinic.

Stimulii dureroşi la animale trebuie limitaţi cât mai mult posibil. Se utilizează stimularea directă a nervilor eferenţi senzitivi sau stimularea receptorilor dureroşi prin diferite metode, precum căldura sau presiunea.

Dependenţa determinată de opioizi a condus la cercetări intense pentru descoperirea unor compuşi fără acest efect secundar, ceea ce a impus şi o metodologie adecvată.

S-au folosit multe metode pentru a diferenţia diversele efecte ale analgezicelor puternice, utilizându-se modele animale nu numai pentru demonstrarea efectului analgezic, ci şi pentru punerea în evidenţă a dependenţei.

În creier s-au identificat câteva tipuri de receptori opioizi folosind teste de legare *in vitro*. Totuşi, testele *in vitro* pot substitui doar parţial experimentele pe animale în legătură cu durerea.

Descoperirea peptidelor endogene precum enkefalinele şi endorfinele a permis o explicare mai clară a relaţiilor dintre procesele din creier şi acţiunea centrală a analgezicelor.

De asemenea, durerea poate fi produsă şi de inflamaţie; în acest domeniu s-au realizat progrese în elucidarea rolului diverselor substanţe endogene – cum ar fi prostaglandinele – şi al unor peptide în procesul inflamator. Cele mai multe dintre AINS au de asemenea efect analgezic.

Încă din anii ’70 s-au deosebit analgezice „periferice” (substanţe ce acţionează prin blocarea impulsurilor nociceptive la periferie) şi analgezice „centrale”, care acţionează la nivelul SNC.

Cercetările ulterioare şi mai ales cele din ultimul deceniu au evidenţiat fragilitatea acestei împărţiri, deoarece s-au acumulat dovezi că analgezicele „periferice" acţionează şi prin mecanism central (de exemplu paracetamolul), iar unele analgezice „centrale" îşi exercită efectul analgezic şi când sunt injectate periferic (de exemplu morfina injectată intraarticular). Pentru interes metodologic însă, această împărţire mai este folosită de către experimentatori (Bannwarth *et al.*, 1993 ; Collier, 1964 ; Lim şi Guzman, 1968).

8.1.1. Principii etice privind investigarea durerii experimentale la animale neanesteziate

Prezentăm mai jos un document elaborat de Comitetul de cercetare şi etică al Comitetului Internaţional pentru Studiul Durerii (I.A.S.P.) şi aprobat de Consiliul I.A.S.P. în decembrie 1982.

Aceste principii urmăresc să evite sau cel puţin să elimine durerea la animalele supuse experimentării.

Se admite că cercetătorii ar trebui să accepte o atitudine în care animalul nu este privit doar ca un obiect folositor, ci ca o fiinţă vie.

În practică, cercetătorii trebuie să ţină seama de principiile de mai jos şi să menţioneze acest lucru în manuscrisele trimise spre publicare.

Principii etice :

1. Este esenţial ca protocoalele experimentale care implică durerea la animalele neanesteziate să fie examinate înainte de începerea cercetării de către specialiştii în domeniu şi jurişti. Trebuie arătat clar care este beneficiul acestor experimente : pentru înţelegerea mecanismelor procesului algezic sau pentru terapia durerii.
   Investigatorul trebuie să fie conştient că trebuie să respecte continuu în cercetările sale principiile etice.
2. Ori de câte ori este posibil, investigatorul trebuie să încerce stimulul dureros pe propria persoană ; acest principiu se aplică pentru cea mai mare parte dintre stimulii non-invazivi care determină durerea acută.
3. Pentru a face posibilă evaluarea nivelului de durere, cercetătorul trebuie să investigheze cu atenţie devierile animalului de la comportamentul normal. Pentru aceasta se impune evaluarea parametrilor fiziologici şi comportamentali, fapt ce poate fi menţionat în manuscrisul lucrării.
4. În studiile de durere acută sau cronică efectuate pe animale trebuie luate măsurile menite să asigure numai durerea minimă necesară pentru obiectivele experimentului.
5. La animalele la care se realizează modele de durere cronică, atunci când nu se interferează cu obiectivele experimentului, trebuie să se efectueze un tratament analgezic sau animalul poate fi condiţionat pentru administrarea de analgezic.
6. Studiile efectuate asupra animalelor paralizate cu agenţi curarizanţi sunt permise numai sub anestezie generală sau după o intervenţie chirurgicală care elimină transmiterea senzorială.
7. Durata experimentului trebuie să fie redusă la minimum posibil şi trebuie folosit cel mai mic număr de animale care pot oferi rezultate semnificative.

Deşi în ţara noastră nu sunt decât încercări sporadice de a se constitui comitete de etică pentru supravegherea cercetărilor efectuate pe animale, considerăm necesară cunoaşterea acestor principii şi aplicarea lor în condiţiile alinierii la standardele şi normele europene (Covino *et al.*, 1980 ; Hoff, 1980).

Scanned with OKEN Scanner

8.2. Evaluarea preclinică a durerii

8.2.1. *Teste algeziologice* in vitro

În 1973 s-a descoperit o mare afinitate de legare stereospecifică a compuşilor opioizi, marcaţi radioactiv pentru preparatele membranare din SNC (Pert şi Snyder, 1973; Simon *et al.*, 1979; Terenius, 1973).

În conformitate cu diferitele particularităţi farmacologice ale opioizilor, s-au identificat câteva tipuri de receptori denumiţi receptori μ, k, δ.

Pentru receptorul μ s-au descris subtipurile μ_1, μ_2 şi μ_3. Analgezia implică activarea receptorilor μ_1 (la nivel supraspinal) şi receptori k (mai ales în cordoanele spinale); receptorii δ pot fi de asemenea implicaţi la nivel spinal şi supraspinal.

Activarea receptorilor μ are şi alte consecinţe: depresie respiratorie, mioză, reducerea motilităţii gastrointestinale şi euforie.

Se presupune că receptorii μ_1 mediază acţiunea analgezică supraspinală şi μ_2 mediază depresia respiratorie şi oprirea motilităţii gastrointestinale.

O dată cu dezvoltarea liganzilor cu selectivitate înaltă a devenit posibilă stabilirea selectivităţii fiecărui loc de legare a opioizilor μ, δ, k.

Eterogenitatea receptorilor opioizi a fost studiată pe preparate tisulare izolate în care neurotransmisia este inhibată prin opioizi.

Acţiunile agoniştilor opioizi sunt apreciate prin capacitatea lor de a inhiba contracţiile provocate electric ale preparatelor tisulare izolate la cinci specii diferite.

Contracţiile vasului deferent la şoarece sunt inhibate de agonişti μ, δ şi k (Maguire *et al.*, 1992), cele ale plexului mienteric la cobai prin agoniştii μ şi k (Berzetei-Gurske şi Troll, 1992), iar contracţiile vasului deferent la şobolan sunt inhibate în principal – dar nu exclusiv – de agonişti δ. Acţiunile δ-endorfinei la nivelul vasului deferent la şobolan sunt mediate de alt tip de receptori opioizi, numiţi receptori epsilon (Wüster *et al.*, 1981; Corbett *et al.*, 1992).

Activitatea farmacologică *in vivo* a agoniştilor şi antagoniştilor opioizi se compară cu dezlocuirea *in vitro* a ^{3}H-nalaxonului, un puternic antagonist opioid. Pe baza acestor descoperiri, s-a introdus testul de legare a nalaxonului tritiat pentru a evalua posibilele analgezice cu proprietăţi „opioid-like" (Mungiu, 1996; Ionescu, 1998).

8.2.1.1. Teste la nivel de receptor

8.2.1.1.1. Legarea substanţei P tritiate

Principiul metodei

Substanţa P este o peptidă larg răspândită în sistemul nervos central şi periferic şi funcţionează ca neurotransmiţător/neuromodulator în diferite procese fiziologice. Substanţa P este eliberată de neuronii din mezencefal ca răspuns la stres, facilitând neurotransmisia dopaminergică, şi de neuronii senzitivi din măduva spinării ca răspuns la stimuli nocivi, excitând neuronii dorsali. În periferie, eliberarea substanţei P din neuronii senzitivi determină vasodilataţie şi extravazare plasmatică, sugerând rolul ei şi în inflamaţia neurogenă. Antagoniştii selectivi ai substanţei P descoperiţi prin studii de legare la receptor pot elucida rolul fiziologic al substanţei P şi pot fi posibili agenţi antiinflamatori şi analgezici (Vogel şi Vogel, 1998).

Scanned with OKEN Scanner

Material şi metodă

Se utilizează creier de porc obţinut de la abator. Corpul striat se disecă şi se omogenizează în 50 mM soluţie-tampon Tris-HCl rece, pH 7,4, conţinând 150 mM NaCl, 150 mM KCl, 12 mM EDTA, 200 μM fluorură de fenil-metil-sulfonil, 40 μg/ml bacitracină, 4 μg/ml leupeptin şi 2 μg/ml chymostatin. Omogenatele sunt apoi incubate 30 min. la 4 °C, înainte de a fi centrifugate la 30.000 g, 20 min la 4 °C şi spălate de două ori cu 50 mM soluţie-tampon Tris-HCl (pH 7,4). Sedimentul este resuspendat în 0,32 M zaharoză conţinând 200 μM fluorură de fenil-metil-sulfonil şi 40 μg/ml bacitracină, înainte de a-l depozita la – 80 °C până la utilizare.

Ulterior se procedează la incubare de 60 min., la temperatura camerei, a unui amestec ce conţine 0,8-1 mg de proteine membranare în 50 mM soluţie-tampon Tris-HCl, pH 7,4, care conţine diferite concentraţii de [^{3}H]-substanţa P ([^{3}H]SP) (0,05-20 nM), 5 mM $MgSO_4$, 40 μg/ml bacitracină, 4 μg/ml leupeptin, 2 μg/ml chymostatin, într-un volum final de 1 ml.

Legarea totală şi legarea nespecifică se determină în probe triple în prezenţa sau absenţa a 1 μM de substanţă P netritiată.

Incubarea încetează prin adăugarea a 4 ml soluţie-tampon Tris-HCl rece (pH 7,4) şi membranele sunt filtrate prin filtre Whatman (cu fibre de sticlă) care sunt umezite în prealabil cu 0,5% poliethylenimină, timp de 3 ore, pentru a reduce absorbţia. Filtrele sunt apoi spălate de trei ori cu câte 5 ml fiecare, folosind soluţie-tampon Tris-HCl. Legarea substanţei radioactive se determină folosind un aparat de scintilaţie în lichide.

Datele sunt analizate folosind un program pe calculator (McPherson, 1985; Vogel şi Vogel, 1998).

8.2.1.1.2. Legarea dihidromorfinei tritiate de receptorii μ din creierul de şobolan

Principiul metodei

Se bazează pe faptul că receptorii μ mediază activitatea supraspinală a opioizilor. Astfel, dihidromorfina (^{3}H-DHM) are o mare afinitate de legare pentru receptorul μ.

Testul se foloseşte pentru a detecta compuşi care inhibă legarea dihidromorfinei tritiate, pe preparate de membrană sinaptică obţinute din creierul de şobolan.

Material şi metodă

Reactivi: Se lucrează cu [1,7,8-^{3}H] Dihidromorfina (^{3}H-DHM) (cu activitate specifică 69 Ci/mmol). Pentru determinările IC_{50} (concentraţie inhibitorie 50) se face o soluţie-mamă 20 nM. Se pun câte 50 μl în fiecare eprubetă pentru a obţine o concentraţie finală de 0,5 nM în 2 ml probă. Pentru determinarea legării nespecifice se foloseşte levalorfan tartrat.

Se prepară o soluţie-mamă de 0,1 mM în apă deionizată. Se adaugă 20 μl în fiecare din cele trei eprubete, pentru a obţine o concentraţie finală de 0,1 μM în 2 ml probă. Se prepară o soluţie-mamă de 1 mM din compuşii de testat, în solvent adecvat, şi se fac diluţii succesive astfel încât concentraţia finală a probei să varieze de la 10^{-6} la 10^{-9} M.

Pentru fiecare probă se folosesc cel puţin şapte concentraţii.

Prepararea ţesutului: Se utilizează şobolani masculi Wistar, care se sacrifică prin decapitare.

Întregul creier – cu excepţia cerebelului – este extras, cântărit şi omogenizat în 30 de volume soluţie-tampon Tris rece, 0,05 M şi pH 7,7. Omogenatul este centrifugat la 48.000 g

timp de 15 min., supernatantul este decantat și precipitatul este resuspendat în același volum de soluție-tampon.

Acest omogenat este apoi incubat 30 min. la 37 °C pentru a îndepărta peptidele opioide endogene și se centrifughează din nou la fel ca înainte. Sedimentul final este resuspendat în 50 volume soluție Tris 0,05 M și pH 7,7.

Proba conține:

- 1850 μl suspensie de țesut
- 80 μl apă distilată
- 20 μl vehicul sau levalorfan sau concentrația corespunzătoare de substanță
- 50 μl [^{3}H-DHM]

Eprubetele sunt incubate 30 min. la 25 °C. Testul este oprit prin filtrarea în vid prin filtre Whatman GF/B, care sunt spălate de două ori cu 5 ml soluție-tampon Tris 0,05 M. Aceste filtre sunt apoi puse în flacoane de scintilație cu 10 ml lichid de scintilație și numărate.

Legarea specifică este definită ca diferența între legarea totală și legarea în prezența a 0,1 μM levalorfan.

Valorile IC_{50} sunt calculate din procentul legării specifice, pentru fiecare concentrație de substanță.

Valoarea K_D pentru legarea [^{3}H] DHM este 0,38 nM, obținută prin analiza Scatchard a saturației unui receptor. Valoarea K_i poate fi calculată din IC_{50} prin aplicarea ecuației Cheng-Prusoff:

$K_i = IC_{50}/1 + L/KD$ (Cheng și Prusoff, 1973; Mansour *et al.*, 1986).

8.2.1.1.3. Legarea ^{3}H-bremazocinei d

Principiul metodei

Se consideră că receptorii k sunt implicați în procesul analgezic mai ales la nivel spinal, în timp ce receptorii μ sunt situați predominant la nivel supraspinal.

Efectele farmacologice ale agoniștilor k diferă de agoniștii μ în: testele analgezice, efectele asupra diurezei, sensibilitatea la naloxon și predispoziția la depresie respiratorie. Agoniștii k pot induce diureză apoasă (Salas *et al.*, 1992).

Selectivitatea diferitelor subtipuri de receptori k se poate determina prin testarea afinității unor compuși noi și comparând aceste rezultate cu cele obținute pe receptorii μ.

Deși benzomorfinele precum etilketocyclozocina și bremazocina sunt posibili agoniști k, ele nu sunt selective pentru diferite subtipuri de receptori. Pentru a demonstra legarea specifică a acestor liganzi la receptorii k, testul trebuie făcut pe țesuturi unde predomină subtipul k, de exemplu cerebelul de cobai. În plus, legarea la receptorii μ și δ este prevenită cu ajutorul peptidei DAGO (Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol), care maschează receptorii μ, și a [D-Pen^{2,5}]-enkefalinei (Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen), care maschează receptorii δ.

Material și metodă

Reactivi: Bremazocină (-)-[9^3-H] (activitate specifică 21-28 IC mmol).

Pentru determinările IC_{50} se folosește o soluție-mamă 24 nM. Se adaugă 50 μl în fiecare eprubetă pentru a obține o concentrație finală de 0,6 nM în 2 ml probă.

Se prepară o soluție-mamă de U50-488H (k-agonist) cu apă deionizată în concentrații de 500 μM. În fiecare din cele 3 eprubete pentru determinarea legării nespecifice se adaugă 20 ml din soluția-mamă pentru a se obține o concentrație finală de 5 μM într-o probă de 2 ml. Se fac soluții-mamă 10^{-3} M în apă deionizată de DAGO și [D-Pen^{2,5}]-enkefalină, soluții care apoi se diluează la 10^{-5} M.

Se adaugă în probă peptide opioide de tip μ şi δ pentru a preveni legarea radioligandului şi a medicamentului-test la aceşti receptori.

Se adaugă în fiecare eprubetă 20 μl din această soluţie, rezultând o concentraţie finală de 100 nM în fiecare 2 ml probă.

Pentru teste se realizează o soluţie-mamă de 1 mM din compuşii de testat, într-un solvent adecvat, şi apoi se fac diluţii succesive, astfel încât concentraţia finală în probă să varieze de la 10^{-5} la 10^{-8} M.

Se utilizează cel puţin 7 concentraţii pentru fiecare test.

Prepararea ţesutului

Se sacrifică cobaii masculi, se recoltează cerebelul, se cântăreşte şi se omogenizează în 10 volume de soluţie-tampon Tris 0,05 M rece cu pH 7,4.

Omogenatul este centrifugat la 48.000 g, 10 min., supernatantul este decantat şi sedimentul resuspendat în 20 volume de soluţie-tampon. Acest omogenat este apoi incubat la 37 °C timp de 45 min., pentru a îndepărta peptidele opioide endogene, şi apoi se centrifughează din nou. Sedimentul rezultat este resuspendat în 200 volume de soluţie-tampon Tris 0,05 M la pH 7,4.

Proba conţine:

- 1850 μl preparat tisular
- 60 μl apă distilată
- 20 μl soluţie peptidică
- 20 μl vehicul (ligand) sau U50-488H sau medicament de testat
- 50 μl [^{3}H] bremazocină

Eprubetele sunt incubate la 25 °C, 40 min.

Proba este filtrată în vid prin filtre Whatman GF/B, care sunt apoi spălate de trei ori cu 5 ml soluţie-tampon Tris 0,05 M. Filtrele sunt apoi puse în fiole de scintilaţie cu 10 ml lichid de scintilaţie şi numărate.

Legarea specifică se defineşte ca diferenţa între legarea totală şi legarea în prezenţa a 5,0 μM U50-488H. Valorile IC_{50} se calculează din procentul legării specifice pentru fiecare concentraţie de drog.

Valoarea K_D pentru legarea [^{3}H] bremazocinei este 0,14 nM, obţinută prin analiza Scatchard a saturaţiei receptorilor.

Valoarea K_i se poate calcula din IC_{50} prin ecuaţia Cheng-Prusoff:

$K_i = IC_{50} / 1 + L/K_D$ (Cheng şi Prusoff, 1973).

8.2.1.1.4. Legarea bradikininei tritiate

Principiul metodei

Leziunile tisulare sau traumatismele determină o cascadă de reacţii care au ca rezultat generarea proteolitică a bradikininei şi kalidinei din precursori cu greutate moleculară mai mare, kininogeni, prezenţi în sânge şi în ţesuturi. Clivarea enzimatică rapidă a kininogenilor este realizată de kalicreine, un grup de enzime proteolitice care sunt prezente în majoritatea ţesuturilor şi în fluidele organismului. Bradikinina produce durere prin stimularea fibrelor Aδ şi C din nervii periferici, participă la reacţiile inflamatorii şi scade presiunea arterială prin vasodilataţie. Deoarece inactivarea ei se obţine cu ajutorul aceleiaşi enzime responsabile de convertirea angiotensinei I în angiotensină II, unele efecte ale inhibitorilor enzimei de conversie se pot datora prezenţei bradikininei. Legarea de receptor a ^{3}H-bradikininei se foloseşte pentru a detecta compuşi care inhibă legarea ^{3}H-bradikininei în preparate membranare obţinute din ileon de cobai. Se cunosc două tipuri de receptor pentru bradikinină (BK_1 şi BK_2).

Scanned with OKEN Scanner

S-a propus şi existenţa unui receptor pulmonar BK_3 (Farmer *et al.*, 1989). S-a demonstrat, de asemenea, existenţa a trei subtipuri ale receptorului B_2 : B_{2a}, B_{2b} şi B_{2c} (Seguin, 1992, 1993).

Material şi metodă

Se utilizează ileon de cobai curăţat de conţinut sau/şi tăiat în bucăţi de 2 cm lungime. Acestea se omogenizează 30 secunde în soluţie-tampon TES rece, pH 6,8, conţinând 1 mM 1,1 O-fenantrolină, într-un omogenizator Potter. Omogenatele se filtrează prin 3 straturi de tifon şi se centrifughează de 2 ori la 50.000 g timp de 10 min., cu reomogenizarea intermediară cu soluţie-tampon. Pentru studiile de rutină, sedimentele finale se resuspendă în 40 volume de soluţie-tampon pentru incubare 25 mM TES, pH 6,8, conţinând 1 mM 1,1 O-fenantrolină, 0,1% serum-albumină bovină, 140 μg/ml bacitracină, 1 mM ditiotreitol, 0,1 μM captopril.

Într-un experiment paralel, se incubează într-o baie cu agitare la 25 °C, timp de 90 min., 50 μl ^{3}H-bradikinină (concentraţie constantă de 0,5-2 $\times$ 10^{-9} M), 50 μl compus de testat (6 concentraţii : 10^{-5}-10^{-10} M) şi 150 μl suspensie membranară din ileon de cobai (aprox. 6,6 mg/greutate umedă pe ml pentru fiecare probă).

Experimentele pentru determinarea saturaţiei receptorilor se realizează cu 12 concentraţii de ^{3}H-bradikinină (14,2-0,007 $\times$ 10^{-9} M).

Legarea totală se determină în prezenţa soluţiei-tampon de incubare, iar legarea nespecifică se determină în prezenţa bradikininei nemarcate (10^{-9} M). Reacţia se opreşte prin filtrare în vid cu filtre de sticlă. Astfel, radioactivitatea legată de membrană se separă de reactivitatea liberă. Radioactivitatea legată de membrana de pe filtru se măsoară după adăugarea a 3 ml lichid de scintilaţie pe probă şi se citeşte la un contor de scintilaţie lichidă.

Se calculează următorii parametri :

- legarea totală a ^{3}H-bradikininei
- legarea nespecifică în prezenţa a 10 μM bradikinină
- legarea specifică : legare totală - legare nespecifică
- procentul de inhibiţie : 100 - legare specifică, procent din valoarea martor.

Compuşii sunt mai întâi testaţi la o singură concentraţie mare (10.000 nM) în trei probe. Pentru acei compuşi care au o inhibiţie mai mare de 50% se realizează o curbă de dezlocuire folosind şapte concentraţii diferite ale compusului testat.

Capacitatea de legare a compuşilor se exprimă fie ca *afinitate relativă de legare* (RBA) în comparaţie cu compusul standard (bradikinină) care se testează în paralel, fie ca IC_{50} :

$$RAB = \frac{IC_{50} \text{ compus standard}}{IC_{50} \text{ compus de cercetat}}$$

Constanta de disociere (K_i) şi valoarea IC_{50} a drogului testat se determină prin experimente paralele cu ^{3}H-bradikinină şi drog nemarcat, prin analizarea pe calculator a datelor de legare (McPherson, 1985).

8.2.1.1.5. Legarea naloxonului tritiat de receptori

Principiul metodei

Testul se bazează pe capacitatea ionului de Na^+ (100 mM) de a favoriza legarea antagoniştilor opioizi şi de a reduce legarea agoniştilor.

Metoda serveşte la identificarea agoniştilor, antagoniştilor şi a compuşilor cu funcţii mixte agonişti – antagonişti, determinând valorile IC_{50} (concentraţia inhibitorie 50%), ca urmare a legării cu naloxonul tritiat în prezenţa sau în absenţa ionului de sodiu.

Material şi metodă

Reactivi – se lucrează cu:

- Naloxonul – este utilizat sub forma izotopului [(N-allyl-2,3-^{3}H)] naloxon cu o radioactivitate de 38-58 Ci/mmoli. Pentru determinările de IC_{50}, ^{3}H-naloxonul este adus la concentraţia de 100 nM şi se pun 50 μl din această soluţie în fiecare eprubetă, pentru a se realiza o concentraţie finală de 5 nM în probă.
- Levorphanolul tartrat: se face o soluţie-mamă de levorphanol tartrat 1 mM cu apă distilată. Această soluţie se diluează 1 : 200 în apă distilată şi se adaugă 20 μl din această soluţie în 3 eprubete pentru a determina legarea stereospecifică. Se ajunge astfel la o concentraţie finală de 0,1 μM pe probă.
- Dextrorphanul tartrat: se prepară o soluţie-mamă de dextrorphan tartrat 1 mM cu apă distilată. Această soluţie se diluează 1 : 200 în apă distilată şi din această diluţie se pipetează câte 20 μl în eprubete ce conţin diferite concentraţii ale substanţei de testat, precum şi în eprubetele unde se va măsura legarea totală.

Compuşii de testare

Pentru majoritatea probelor se realizează o soluţie-mamă 1 mM într-un solvent adecvat şi apoi se fac diluţii în serie pentru a se ajunge la concentraţii finale în probe cuprinse între 10^{-5} şi 10^{-8} M.

Cel puţin şapte concentraţii sunt utilizate pentru fiecare testare.

În funcţie de eficacitatea substanţei de testat, se pot utiliza concentraţii mai mari sau mai mici.

Prepararea ţesutului

Se utilizează şobolani masculi Wistar, cărora li se prelevează creierul imediat după decapitare.

Se îndepărtează cerebelul, iar restul creierului este cântărit şi omogenizat în 50 de volume de soluţie-tampon Tris 0,05 M, rece (0-4 °C).

Omogenatul se centrifughează la rece, la 40.000 g, timp de 15 minute.

Supernatantul se decantează, iar sedimentul se resuspendă în soluţie-tampon proaspătă şi se centrifughează din nou la 40.000 g.

Sedimentul final se resuspendă la volumul iniţial cu soluţie-tampon Tris 0,05 M, rece. Se obţine astfel o concentraţie de ţesut în probă de 10 mg/ml.

Procedeu

În fiecare eprubetă se plasează:

- 310 μl apă distilată
- 20 μl dextrorphan 5 μM (legare totală) sau 20 μl levorphanol 5 μM (legare nespecifică)
- 50 μl NaCl 2M sau H_2O
- 50 μl soluţie-tampon Tris 0,5 M, ph 7,7
- 20 μl medicament sau solvent
- 50 μl ^{3}H-naloxon
- 500 μl suspensie de ţesut.

Eprubetele sunt incubate 30 min. la 37 °C, apoi urmează filtrarea prin vacuum, prin filtre Whatman GF/B, care apoi sunt spălate de 3 ori cu soluție-tampon Tris 0,05 M, ph 7,7. Filtrele sunt apoi plasate în 10 ml lichid de scintilație și numărate într-un contor pentru scintilație lichidă.

Legarea stereospecifică este considerată ca fiind diferența dintre legarea în prezența a 0,1 μM dextrorphan (legare totală) și 0,1 μM levorphanol (legare nespecifică).

Legarea specifică este:

- aproximativ 1% din ligandul total adăugat și 50% din legarea totală în absența ionului de Na^+; și
- 2% din ligandul total adăugat și 65% din ligandul total legat în prezența ionului de Na^+ (100 mM).

Valorile crescute ale legării se datorează unei creșteri a legării specifice. Datele se exprimă în procente de ^{3}H-naloxon legat stereospecific dezlocuit de substanța de cercetat.

Se calculează valoarea IC_{50} cu și fără NaCl. Valori înalte ale ionului de Na^+ se întâlnesc în prezența agoniștilor opiați, iar valorile joase – în prezența antagoniștilor, în timp ce valorile medii se întâlnesc la derivații cu acțiuni mixte agonist-antagoniste.

Datele pot fi analizate utilizând un program computerizat descris de McPherson (1985) (Vogel și Vogel, 1998).

8.2.1.2. Teste enzimatice

8.2.1.2.1. Inhibarea enkefalinazei din rinichiul de șobolan

Principiul metodei

Enkefalinele sunt metabolizate în organism ca urmare a acțiunii unor enzime numite enkefalinaze.

Descoperirea de către Roques (1980, 1982) a faptului că tiorfanul – inhibitor de enkefalinază – are acțiune antinociceptivă a determinat punerea la punct a unei metode fluorimetrice de dozare a activității enzimatice (Florentin *et al.*, 1984).

Metoda utilizează o peptidă fluorogenică, dansyl-D-Ala-Gly-Phe(pNO_2)-Gly (DAGNPG), ca substrat selectiv pentru enkefalinază. Această enzimă desprinde gruparea Gly-Phe(pNO_2) determinând o creștere a fluorescenței, care poate fi măsurată.

Material și metodă

Rinichiul proaspăt de șobolan este omogenizat în 10 volume de soluție-tampon Tris-HCL rece, 0,05 M și pH 7,4, folosind un omogenizator. Omogenatul este centrifugat timp de 5 minute la 1.000 g.

Sedimentul este aruncat și supernatantul se centrifughează la 60.000 g timp de 60 minute.

Precipitatul rezultat este resuspendat în 50 mM soluție-tampon Tris-HCl, pH 7,4 și folosit ca sursă de enzimă.

Testele standard pentru activitatea enkefalinazei folosind DAGNPG se realizează la 37 °C în eprubete de hemoliză. O cantitate de 0,1 ml de soluție-tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, conținând 50 μM DAGNPG, este preincubată 15 min. la 37 °C.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţia este iniţiată prin adăugarea a 50 μl preparat enzimatic împreună cu 0,5 μM captopril. Eprubetele sunt incubate 30 minute în baie de apă cu agitare constantă. Reacţia enzimatică este oprită prin fierbere la 100 °C timp de 5 minute.

Eşantioanele sunt apoi diluate cu 1,35 ml soluţie-tampon Tris-HCl şi centrifugate la 500 g timp de 30 minute. O fracţiune de 1 ml supernatant este transferată în celulele termostatate ale unui spectrofluormetru.

Citirea se face la 562 nm, cu o lungime de undă excitatorie de 342 nm. Se realizează o curbă de calibrare prin adăugarea unor concentraţii crescătoare de DNS-D-Ala-Gly şi concentraţii descrescătoare de substrat conţinând preparatul enzimatic denaturat în soluţie-tampon Tris-HCl.

Pentru testul inhibării enkefalinazei se adaugă în concentraţii variate compusul de testat sau tiorfan standard = [(R-,S-)-3-mercapto-2-benzil- propanoil] glicină.

Capacitatea inhibitorie a compuşilor testaţi este comparată cu valorile standard (Roques, 1980, 1982).

8.2.1.2.2. Determinarea gradului de inhibare a ciclooxigenazelor 1 şi 2

Principiul metodei

Ciclooxigenazele, enzime de maximă importanţă în sinteza prostaglandinelor, se găsesc în concentraţii variabile în ţesuturi. Dacă ciclooxigenaza 1 este o enzimă constitutivă cu rol fiziologic, ciclooxigenaza 2 este o enzimă inductibilă care creşte semnificativ în procesele inflamatorii şi care se află la originea producerii febrei, durerii şi a altor simptome ale inflamaţiei.

De aceea eforturile producătorilor de medicamente s-au concentrat asupra obţinerii de inhibitori cât mai selectivi ai ciclooxigenazei 2. O astfel de metodă bazată pe măsurarea acidului arahidonic marcat cu ^{14}C în prezenţa ambelor tipuri de enzime a fost pusă la punct de Taniguchi *et al*. (1995).

Material şi metodă

Conţinutul probei:

– ciclooxigenaza 1 sau 2	10,4 μg/ml
– hematină	200 nM
– substanţa de cercetat	în doze variabile
– [^{14}C] acid arahidonic	200 pM
– soluţie-tampon Tris-HCl 1100 mM (pH 8 – conţine 5 mM triptofan)	volum total 250 μl

Amestecul se incubează la 25 °C timp de 10 min. împreună cu substanţa de cercetat. Se adaugă apoi acidul arahidonic marcat şi se mai incubează 6 minute. Reacţia este apoi întreruptă prin adăugarea de 500 μl de tampon acid citric 0,2 M la pH 3, iar acidul arahidonic [^{14}C] este extras şi cunatificat prin metoda TLC (*Thin Layer Chromathography* – cromatografie în strat subţire) (Taniguchi *et al.*, 1995).

8.2.2. Teste de algeziologie in vivo

8.2.2.1. Evaluarea experimentală a algeziei şi analgeziei prin mecanism predominant periferic

8.2.2.1.1. Introducere

Majoritatea analgezicelor – aşa-numite periferice – posedă proprietăţi antiinflamatorii şi în unele cazuri şi activitate antipiretică pe lângă analgezie.

Pentru multe dintre ele modul de acţiune a fost elucidat: inhibarea ciclooxigenazelor sau a lipooxigenazelor. Cu toate acestea, noile analgezice periferice trebuie testate nu doar pentru activitatea lor *in vitro* asupra ciclooxigenazei, ci şi pentru activitatea lor *in vivo*. În plus, pentru unele dintre ele s-au descoperit şi alte mecanisme centrale de acţiune.

Cele mai folosite metode pentru măsurarea activităţii analgezice periferice sunt testele de contorsionare la şoareci (cu variate modificări) şi testul Randall-Selitto la şobolani (Walker *et al.*, 1999; Janicki, 1997; Woolf, 1994; Mungiu, 1996; Ionescu, 1998).

8.2.2.1.2. Testul de contorsionare

Principiul metodei

Durerea este provocată prin injectare de agenţi iritanţi în cavitatea peritoneală la şoarece. Animalele reacţionează printr-un comportament caracteristic de întindere numit contorsionare. Testul este potrivit pentru a verifica activitatea analgezică, deşi există agenţi psihoactivi care dau aproximativ acelaşi efect. Se injectează i.p. la şoarece un agent iritant ca fenilquinona sau acid acetic şi se evaluează reacţia de torsiune.

Reacţia nu este specifică iritantului.

Material şi metodă

Se folosesc şoareci de ambele sexe cu greutate de 20±2 g. Se utilizează pentru testare fenilquinonă în concentraţie de 0,02% în suspensie 1% de carboximetilceluloză. O fracţiune de 0,25 ml din această suspensie este injectată i.p. Se folosesc loturi de 6 animale pentru control şi tratare. Se recomandă să existe 2 loturi martor. Animalelor testate li se administrează substanţa de cercetat sau substanţa de referinţă la diverşi timpi anteriori administrării fenilquinonei (Taber *et al.*, 1969).

Se pun şoarecii câte unul în pahare de sticlă şi se aşteaptă 5 minute. Se observă apoi şoarecii pe o perioadă de 10 minute şi se înregistrează pentru fiecare numărul de contorsionări. Se consideră contorsionare încordarea simultană a abdomenului şi a cel puţin unui membru posterior.

Formula de calculare a procentului de inhibiţie este: media contorsionărilor în lotul martor, din care se scade numărul de contorsionări în lotul tratat, totul împărţit la contorsionările din lotul de control, înmulţit cu 100%. Perioada de timp cu cel mai mare procent de inhibare este considerată timpul maxim (*peak-time*). O nouă serie de dozări este rezervată pentru substanţele a căror inhibiţie procentuală este mai mare de 70%.

Substanţele cu o inhibiţie mai mică de 70% sunt considerate a avea activitate minimă.

Pentru realizarea DE_{50} (doza eficace 50) se fac determinări cu o scală de doze şi cu loturi de 8 animale. Determinările se fac în jurul valorii de inhibiţie maximă. Se utilizează cinci grupe de animale (o grupă martor şi patru grupe tratate).

Experimental, s-a stabilit DE_{50} pentru următoarele substanţe:

- indometacin p.o. 1 mg/kg
- acid acetilsalicilic p.o. 30 mg/kg
- amidopirina p.o. 40 mg/kg
- fenacetina p.o. 80 mg/kg.

Prin acest experiment se testează şi analgezia centrală, şi cea periferică. Testul a fost folosit de mulţi investigatori şi se poate recomanda ca metodă de screening. Totuşi, trebuie menţionat că şi alte medicamente – ca haloperidolul şi clonidina – au o pronunţată activitate în acest test. Din cauza lipsei de specificitate, se cere precauţie în interpretarea rezultatelor, până la efectuarea altor teste. Cu toate acestea, există o bună corelaţie între puterea analgezicelor în proba contorsionărilor şi eficacitatea lor clinică.

Suspensia de fenilquinonă poate fi înlocuită cu o soluţie 0,6% de acid acetic, rezultatele obţinute cu cele două substanţe fiind similare (Ionescu *et al.*, 1996; Ionescu *et al.*, 1999).

8.2.2.1.3. Antagonizarea efectului local la bradikinină

Principiul metodei

Nervii senzitivi paravasculari care însoţesc vasele de sânge peste tot în organism şi se termină prin ramificaţii libere nemielinizate în apropierea capilarelor şi venelor sunt, cel mai probabil, chemoreceptorii durerii.

Guzman *et al.* (1962) şi Lim *et al.* (1964) au descris reacţiile (sonore, respiratorii, schimbările TA) la injectarea intraarterială de bradikinină sau a altor agenţi algezici la pisici şi câini. Deffenu *et al.* (1966) şi Blane (1968) au folosit efectele induse de bradikinină după injectare intraarterială la şobolani ca o probă pentru medicamentele analgezice.

Datorită degradării rapide enzimatice, bradikinina este ineficientă ca stimul nociceptiv în cazul administrării i.v. sau oral.

Material şi metodă

Se utilizează şobolani masculi Wistar, de aproximativ 300 g, care sunt anesteziaţi superficial cu eter. Se inserează un cateter de polietilenă cu diametru interior de 0,5 mm, în sens centripet, în artera carotidă dreaptă. Cateterul este trecut prin ţesuturile subcutanate, cu protezarea lui pe spatele animalului. După o oră de la revenirea din anestezie, se injectează prima doză de bradikinină în cateter, ceea ce produce rotaţia spre dreapta a capului, flexionarea membrelor din faţă şi uneori vocalizări. Se calculează pentru fiecare şobolan în parte doza minimă de bradikinină necesară pentru a provoca aceste efecte. Compuşii de testat sunt aplicaţi subcutanat sau intraperitoneal cu 15 min. înaintea injectării dozei prag de bradikinină. Injectarea cu bradikinină se repetă la un interval de 5 min., până la reapariţia efectelor bradikininei. Fiecare şobolan primeşte un medicament într-o anumită doză.

Criteriul de protecţie este dat de dispariţia efectului bradikininei după cel puţin două doze consecutive de bradikinină. Se folosesc loturi de 10 şobolani pentru diferite niveluri de doze de bradikinină, în vederea calculării DE_{50}.

În acest test nu sunt active doar analgezicele narcotice, dar şi pirazolonele sau fenacetina sau aspirina. La unele animale, reacţia indusă de bradikinină poate fi diminuată după injectări repetate. Acestea vor fi încadrate în grupul ce dezvoltă toleranţă la agenţi nociceptivi.

8.2.2.1.4. Testul evaluării durerii în țesutul inflamat (Randall-Selitto)

Principiul metodei

Inflamaţia creşte sensibilitatea la durere şi această sensibilitate este susceptibilă la modificări prin administrare de analgezice. Inflamaţia scade pragul stimulării dureroase, iar acest prag scăzut de reacţie este crescut cu ajutorul analgezicelor non-narcotice de tipul aspirinei, dar şi cu analgezice narcotice. Pentru inducerea inflamaţiei s-a folosit drojdia de bere, care creşte durerea la presiune în zona respectivă.

Material şi metodă

Se folosesc loturi de şobolani Wistar, masculi în greutate de 130±20 g. Numai pentru testările p.o. animalele sunt ţinute la post 18-24 ore înaintea administrării. Se mai pot utiliza administrări intraperitoneale sau subcutanate.

Pentru inducerea inflamaţiei se injectează 0,1 ml de suspensie de drojdie de bere 20% în apă distilată, care se administrează subcutanat în regiunea plantară a labei posterioare stângi. După trei ore se exercită o presiune constantă cu ajutorul unui aparat special în regiunea plantară a piciorului şobolanului până când acesta se zbate, vocalizează sau încearcă să muşte. Aparatul folosit a fost modificat de mulţi autori – de exemplu, se poate folosi un algezimetru Ugo Basile. Fiecare animal este testat pentru pragul durerii, devenind propriul său martor.

Orice animal cu pragul martor al durerii mai mare de 80 g este eliminat şi înlocuit. Pentru fiecare interval de timp se folosesc grupuri de cel puţin 7 animale, patru loturi pentru medicamentele de testat şi un lot pentru substanţa vehicul (solvent).

Testările se fac la 15 min. după administrare subcutanată şi la 30 min. după administrare orală pentru determinarea oricărei modificări în pragul de reacţie la durere.

Intervalul de timp care indică cea mai mare creştere a pragului sensibilităţii dureroase este considerat valoarea de „vârf” (*peak-time*-ul testului).

În aceeaşi manieră se procedează pentru a se obţine răspunsurile la diferite doze.

Pentru fiecare interval de timp testat se determină media greutăţii aplicate. Procentajul de creştere a pragului durerii se calculează prin scăderea forţei aplicate asupra lotului de control din forţa aplicată asupra lotului tratat, iar rezultatul se împarte la forţa aplicată lotului de control şi se înmulţeşte cu 100, pentru a obţine valoarea în procente.

Prin această metodă s-au stabilit următoarele doze eficiente:

- salicilat de sodiu 50 mg/kg s.c.
- amidopirină 50 mg/kg s.c.
- morfină 3 mg/kg s.c.
- codeină 12,5 mg/kg s.c.
- petidină 12,5 mg/kg s.c.

Metoda Randall şi Selitto (1957) s-a dovedit eficientă în detectarea analgezicelor centrale şi periferice.

Analgezicele care acţionează la nivel periferic – precum AINS – cresc doar pragul durerii în laba inflamată, în timp ce analgezicele opioide cresc şi pragul dureros din laba intactă (Dubinsky *et al.*, 1987).

Valorile DE_{50} ale AINS în acest test au dovedit o bună corelaţie cu dozele administrate la om (Romer, 1980).

8.2.2.1.5. Efectele unor analgezice-antiinflamatorii în modelele de artrită la nivel periferic şi spinal

Datorită faptului că majoritatea medicamentelor folosite în osteoartrită (OA) au fost la origine selectate pentru alte indicaţii (artrită) şi apoi, secundar, s-au dovedit a fi eficiente în OA, acestea nu au fost selectate primar sau optimizate pentru probe specifice *in vitro* pentru condiţiile OA.

Există multiple cauze care duc la OA şi patogenia ei nu este pe deplin înţeleasă. Caracteristicile principale ale OA sunt progresia lentă a deteriorării cartilajului articular, însoţită de episoade intermitente de inflamaţie dureroasă şi o remodelare continuă a osului subcondral, deseori dând naştere la osteofite în zone articulare nesupuse greutăţii corporale. Datorită lipsei de inervaţie şi vascularizare a cartilajului, distrugerea acestui ţesut rămâne neobservată până la implicarea altor compartimente ale articulaţiei, precum membrana sinovială, care răspunde printr-o sinovită reacţională la resturile de cartilaj sau stimularea mecanoreceptorilor din osul subiacent, sau până când diminuarea cartilajului articular se poate evidenţia radiologic prin îngustarea spaţiului articular.

Principalii constituenţi ai cartilajului sunt reţeaua fibrilară de colagen de tip II şi proteoglicanii ataşaţi filamentelor de acid hialuronic (care se mai numesc şi aggrecani). Aceştia din urmă sunt mai sensibili la schimbările determinate de degradarea cartilajului. De aceea s-au pus la punct metode *in vitro* care să compare şi să selecteze substanţe cu acţiune asupra cartilajului articular.

8.2.2.1.5.1. Artrita indusă cu adjuvant Freund

Principiul metodei

Artrita indusă de adjuvant la şobolani a fost descrisă de Pearson şi Wood (1959), demonstrându-se multe similarităţi cu artrita reumatoidă la om. Injecţii cu adjuvant Freund complet în laba şobolanului induc inflamaţia ca leziune primară cu un maximum între 3 şi 5 zile. Leziunile secundare apar după o întârziere de aproximativ 11-12 zile şi se caracterizează prin inflamaţia locurilor neinjectate (labe posterioare, labe anterioare, urechi, nas şi coadă), scădere în greutate şi răspunsuri imune. Procedura a fost modificată de câţiva autori în scopul diferenţierii între activitatea antiinflamatorie şi cea imunosupresivă.

Compuşii antiinflamatori nu inhibă leziunile secundare, care sunt însă prevenite sau diminuate de agenţii imunosupresivi.

Material şi metodă

Alegerea subspeciei de animal folosit s-a dovedit a fi importantă în contrast cu alte subspecii. Se preferă masculi Wistar-Lewis, cu o greutate iniţială de 130-200 g.

În ziua 1 se injectează 0,1 ml adjuvant Freund complet în regiunea subplantară a labei posterioare stângi. Adjuvantul Freund constă în 6 mg mycobacterium butyricum suspendate în ulei de parafină consistent preparat prin mojarare, pentru a rezulta o concentraţie de 6 mg/ml.

Dozarea cu produse de testat sau cu produse de referinţă începe în aceeaşi zi şi continuă timp de 12 zile. Se măsoară în ziua injectării volumele labelor de ambele părţi şi greutatea corpului. Volumul labei este măsurat pletismometric. În ziua a 5-a se măsoară din nou volumul labei injectate, obţinându-se indicaţii cu privire la leziunea primară şi influenţa agenţilor terapeutici în această fază. Severitatea bolii induse de adjuvant este urmărită prin

măsurarea leziunilor secundare la laba neinjectată cu pletismometrul. În mod intenţionat, din ziua a 13-a până în ziua a 21-a animalelor nu li se administrează nici un compus. În ziua a 21-a se măsoară din nou greutatea corporală şi se evaluează vizual severitatea leziunilor secundare după următoarea schemă:

urechi	absenţa nodulilor şi a eritemului prezenţa de noduli şi eritem	0 1
nas	fără tumefierea ţesutului conjunctiv tumefierea intensă a ţesutului conjunctiv	0 1
coadă	absenţa nodulilor prezenţa nodulilor	0 1
labe anterioare	absenţa inflamaţiei inflamaţia a cel puţin unei articulaţii	0 1
labe posterioare	absenţa inflamaţiei inflamaţie uşoară inflamaţie moderată inflamaţie marcată	0 1 2 3

Pentru leziunile primare: procentul de inhibiţie a volumului labei stângi injectate, raportat la produsul de referinţă, se măsoară în ziua a 5-a.

Pentru leziunile secundare: procentul de inhibiţie a volumului labei drepte neinjectate, raportat la control, se măsoară în ziua a 21-a.

Se calculează un index ca sumă a scorurilor indicate mai sus pentru fiecare animal. Media animalelor tratate se compară cu cea a grupului de control.

Procentul total al schimbărilor este calculat prin sumarea procentului de inhibiţie a labei injectate în ziua a 5-a + procentul de inhibiţie a labei neinjectate în ziua a 21-a + procentul schimbărilor indexului artritei. S-au dovedit eficiente doze de 0,3 mg/kg indometacin p.o. şi 20-50 mg/kg fenilbutazonă p.o. asupra leziunilor primare atunci când administrările se încep în ziua injectării adjuvantului Freund. Ele nu sunt active pe leziunile secundare. În contrast, imunosupresivele – precum ciclofosfamida – la doze de 7 mg/kg inhibă leziunile secundare chiar dacă se încep administrările din ziua a 9-a sau mai târziu.

S-a dovedit că artrita indusă de adjuvantul Freund la şobolan se asociază cu durere cronică (Colpaert, 1987). Măsurarea durerii prezintă încă dificultăţi tehnice, din moment ce evaluarea se bazează pe observarea aproximativă a răspunsurilor comportamentale (Colpaert, 1987; Pearson şi Wood, 1959).

8.2.2.1.5.2. Poliartrita indusă cu colagen tip II de origine bovină

Principiul metodei

Injectarea intradermică de colagen tip II homolog sau heterolog în adjuvant Freund incomplet determină o formă de poliartrită inflamatorie la şobolan.

Datorită asemănărilor dintre simptomatologia bolii la om şi la şobolan, testul este considerat util pentru a descoperi calităţile antiinflamatoare şi imunosupresive ale unor produşi medicamentoşi, deoarece se consideră că autoimunitatea la colagen poate fi importantă în fiziopatologia sinovitelor şi a distrucţiei articulare.

Material şi metodă

Colagenul bovin tip II se prepară din cartilajul septului nazal, care se taie în fragmente mici; se îngheaţă în azot lichid şi se pulverizează într-un aparat de măcinare la rece.

Proteoglicanii se extrag peste noapte prin amestecarea a 25 g de cartilaj pulverizat într-un litru de NaOH-O,2 N. Se centrifughează la 20.000 g timp de 30 min., se spală reziduul cu 250 ml alcool absolut, supernatantul se aspiră, iar reziduul se usucă în vid.

Se adaugă 100 mg de pepsină la 150 ml acid acetic 0,5 M, după care se adaugă 1 g de cartilaj în aşa fel încât se obţine un raport cartilaj/pepsină de 10/1 (greutate la greutate).

Acest amestec se agită 18 ore la temperatura camerei şi se centrifughează la 20.000 g timp de o oră.

Colagenul solubil în acid, prezent în supernatant, se precipită prin adăugarea de clorură de sodiu până la realizarea unei concentraţii finale de 0,9 M. Urmează o centrifugare la 20.000 g timp de o oră. Precipitatul rezultat de la 1 g de cartilaj se dizolvă în 100 ml Tris-HCl 0,005 M/NaCl 1,0 N, pH 7,5 şi apoi se amestecă trei zile cu un agitator. Apoi soluţia se dializează cu Na_2HPO_4 0,02 M, pH 9,4 şi precipitatul se colectează prin centrifugare la 30.000 g timp de o oră. Sedimentul se dizolvă în acid acetic 0,5 M, se dializează apoi în 6 l de acid acetic 0,01 M şi se liofilizează.

Toate procedurile se realizează la 4 °C, dacă nu se precizează altfel.

Desfăşurarea testului

Colagenul se divolvă în acid acetic 0,1 M, pentru a realiza o concentraţie de 2 mg/ml, şi se lasă peste noapte la 4 °C.

Această soluţie se adaugă apoi picătură cu picătură la un volum egal de adjuvant Freund incomplet.

Se utilizează grupe de 6-12 şobolani Wistar, masculi, cu o greutate de aproximativ 120 g.

În ziua întâi, fiecare şobolan primeşte o doză totală de 0,5 mg colagen în 0,5 ml, repartizate egal în cinci locuri. Toate administrările se fac intradermic, câte una la baza fiecărui membru şi una în ceafă. La şapte zile după imunizare se repetă în mod identic injectările. Lotul de control primeşte numai adjuvant Freund diluat în acid acetic 0,1 M.

Volumul ambelor labe posterioare se măsoară pletismometric în ziua a 20-a. Se reţin, pentru experimentările ulterioare, numai animalele cu un volum al labei mai mare de 1,8 ml.

Între zilele 20 şi 40, animalele primesc substanţa de cercetat per os, în doză unică, zilnic. În ziua a 41-a, volumul labelor se măsoară din nou.

Se calculează creşterile în raport cu ziua a 20-a şi se compară cu loturile de control.

Se determină, de asemenea, scorul artritic. Prin această metodă se pot detecta atât compuşi steroidali, cât şi nesteroidali. Astfel au fost stabilite dozele eficiente pentru indometacin (20 mg/kg p.o.) şi fenilbutazonă (150 mg/kg p.o.).

Metoda originală a fost pusă la punct de Trentham în 1989.

8.2.2.1.5.3. *Efectele analgezicelor periferice la nivel spinal la pisici*

Principiul metodei

Modul de acţiune al analgezicelor periferice este încă incomplet cunoscut. Se mai discută, în afara inhibiţiei căii alternative a acidului arahidonic, despre activitatea la nivel spinal şi central. Schaible şi Schmidt (1985) au efectuat experimente electrofiziologice pe şobolani şi pisici anesteziate după stimulare mecanică locală şi după inducţia artritei acute în articulaţia genunchiului. Cu această metodă, Neugebauer *et al.* (1994) au găsit dovezi pentru acţiunea antinociceptivă spinală a analgezicelor antipiretice, cum ar fi dipirona.

Material și metodă

Se anesteziază pisici cu greutatea cuprinsă între 2 și 4 kg prin injectare i.m. de ketamină clorhidrat 15-30 mg/kg, urmată de injectare i.v. a 60 mg/kg de α-cloraloză.

După imobilizarea cu bromură de pancuroniu administrată i.v., pisicile sunt ventilate artificial. Se incizează tegumentele coapsei drepte de la vârful fosei (plicii) inghinale până la un punct situat mai jos de condilul medial al tibiei. Se taie tendonul mușchiului croitor în apropierea inserției pe capsula articulației genunchiului. Se îndepărtează mușchiul pentru a expune reliefurile profunde, mediale ale articulației și nervul medial articular (MAN).

Se fixează rigid coapsa pe o masă în plan înclinat, cu un ac înfiletat trecut prin femur, astfel încât piciorul să poată fi flexat și extins în plan orizontal, din articulația genunchiului. Se taie nervul safen în fosa inghinală pentru înregistrare. Se inserează electrozi bipolari pe nervul median articular în apropierea genunchiului, pentru stimularea aferențelor articulare. Folosind electrozi cu fire de platină, se fac înregistrări extracelulare de la unități singulare ale nervului median articular din nervul safen.

După viteza de conducere, unitățile se clasifică în aferențe de grup IV (< 2,5 m/s axoni nemielinizați) sau aferențe de grup III (2,5-20 m/s axoni slab mielinizați).

Pentru înregistrări pe neuronii spinali, se expun prin laminectomie segmentele T_{12}-L_7. Măduva spinării este secționată în regiunea toracică inferioară după injectare de 0,1 ml soluție de procaină clorhidrică de 1%, pentru a preveni activarea mecanică a axonilor din tracturile lungi spinale. Animalele sunt fixate pe un cadru rigid cu pense spinale și pelvice. Se formează o depresiune din pliuri tegumentare și se umple cu ulei de parafină cald. Măduva spinală lombară superioară este montată pe o pereche de fire de platină care stimulează electrozii ce înconjoară întreaga măduvă. Se identifică neuronii tractului ascendent prin stimulare electrică.

Neuronii spinali izolați care pot fi excitați de stimularea mecanică a țesuturilor articulației genunchiului sunt înregistrați extracelular folosind electrozi cu filamente din fibră de carbon izolată în sticlă. Neuronii sunt fie neuroni specifici nociceptivi, fie neuroni cu profil larg ce răspund la stimuli inofensivi, dar dovedesc reacții mai puternice la stimuli de intensitate toxică.

Artrita acută este indusă în articulația genunchiului drept cu câteva ore înaintea înregistrărilor prin injectare de 0,3-0,5 ml suspensie de kaolin 4% și, după 15-20 min., 0,3 ml de soluție carrageenan 2%. Artrita acută se dezvoltă în interval de 1-3 ore. Potențialele de acțiune sunt vizualizate cu un osciloscop cu memorie, amplificate, filtrate, încărcate într-o fereastră de semnal și procesate folosind un PC pentru constituirea histogramelor peristimulărilor în timp. După o perioadă de control – cel puțin 40 min. – în care se obține o rată stabilă a descărcărilor din neuronii spinali sau din aferențele lor nervoase, se administrează i.v. substanța de testat în doze variate. Se determină efectele substanțelor testate în curs de desfășurare și activitatea mecanică evocată (potențiale de acțiune evocate prin mișcare, stimuli presionali).

Evaluare

Activitatea în curs de desfășurare se evaluează în fiecare minut.

Se calculează deviațiile medii și standard în perioade de 10 min înainte și după aplicarea medicamentului. Valorile după injectarea substanței de cercetat sunt calculate ca procent din valorile de control. Pentru a calcula efectele nete ale diferiților stimuli mecanici, se scade numărul de impulsuri din cele 30 de secunde anterioare stimulării. Se face media răspunsurilor la cel puțin 4 stimuli ce precedă aplicarea substanței de cercetat și se raportează la 100%. Răspunsurile la diferiți stimuli mecanici după administrarea substanței de cercetat se exprimă ca un procent din valoarea de control.

Semnificaţia statistică este evaluată folosind „t" – testul pentru probele impare.

Pentru a elucida modul de acţiune al agenţilor analgezici non-opioizi, au fost aplicate şi alte metode electrofiziologice.

Chapman şi Dickenson au studiat în 1992 rolul periferic şi spinal al bradikininei şi al PG în procesul nociceptiv prin înregistrarea activităţii în fibrele C ale cornului medular posterior după injectarea de formalină în centrul câmpului respectiv din degetul labei posterioare.

Într-o lucrare ulterioară, autorii au studiat efectele expunerii neonatale la inflamaţie (provocată de carragenan) şi/sau morfină asupra plasticităţii neuronale (Rahman şi Dickenson, 1997).

Tehnica este foarte elegantă, dar necesită o pricepere deosebită. Injectările s-au făcut pe şobolani nou-născuţi (zilele 1-7), iar determinările de potenţial la nivelul măduvei spinării, la 8 săptămâni după ce animalele au ajuns la maturitate (Neugebauer *et al.*, 1994 ; Schaible şi Schmidt, 1985 ; Chapman şi Dickenson, 1992 ; Rahman şi Dickenson, 1997).

8.2.2.1.6. Evaluarea durerii viscerale

Modelele animale destinate testării eficacităţii agenţilor analgezici împotriva durerii viscerale se bazează în mod tipic pe iritaţia chimică nocivă a peritoneului – de exemplu, acidul acetic şi fenilquinona induc teste de contorsiune bazate pe inflamaţie acută (8.2.2.1.2). Considerente de ordin etic împiedică evaluarea repetată pe un singur animal, în această situaţie adăugându-se dificultatea evaluării apariţiei toleranţei la agenţii analgezici.

Pentru îndepărtarea acestor deficienţe a fost nevoie să se imagineze alte metode pentru evaluarea durerii viscerale.

Unul dintre aceste modele este prezentat mai jos.

8.2.2.1.6.1. Modele de durere mecanică viscerală la şobolan

Principiul metodei

Metoda prezintă un model de durere mecanică viscerală bazat pe distensia reversibilă a duodenului de şobolan (Colburn *et al.*, 1989 ; De Leo *et al.*, 1989).

Material şi metodă

Se utilizează un cateter (tip PE50) care se termină cu un balonaş de cauciuc de 7,5 mm lungime, care are o capacitate de dilatare suficientă ca să conţină mai mult de 1,5 ml lichid. Cateterul şi balonaşul formează o piesă unică.

Se folosesc şobolani masculi, Sprague Dawley, cântărind între 175 şi 200 g. Aceştia sunt anesteziaţi cu N_2O şi halotan.

Se rade părul de pe abdomen şi sub marginea costală stângă se practică o incizie longitudinală de 2,5 cm. Apoi se practică o incizie pe marea curbură a stomacului la 1-2 cm deasupra pilorului, se realizează – prin însăilare cu fir de mătase nr. 4-0 – un marsupiu înainte de gastrostomie. Apoi se practică o gastrostomie de 2 mm, se introduce cateterul, care este împins prin pilor spre prima porţiune a duodenului (la aproximativ 15-20 mm de la pilor). Se închide marsupiul şi se înoadă strâns, închizând gastrostomia în jurul cateterului. Apoi cateterul este tunelizat către baza craniului, externalizat şi ancorat la piele cu o manşetă de silicon şi cu sutură. Animalele îşi revin din anestezie în aproximativ 5 min. şi sunt lăsate apoi 4-5 zile pentru a-şi reveni.

După aceste 4-5 zile de recuperare, se determină volumul distensiei duodenale care produce contorsionare (de obicei, pragul este de 0,5-0,7 ml). Pentru testare, animalele se aleg prin tragere la sorţi şi li se administrează ser fiziologic, fie standard (0,1-0,25 ; 1 şi 10 mg/kg indometacin i.p.) sau medicamentul de testat în doze variate înainte de testare.

Animalele sunt ținute în cutii de polipropilen. Testarea se face prin umplerea balonașului cu ser fiziologic, folosindu-se o seringă de 1 ml, se pulsează de 5 ori la interval de 30 s cu pauză de 1 min. Se notează răspunsul comportamental astfel:

0. Comportament normal definit prin: explorare, încercări de evadare, repaus.
1. Comportament ușor modificat definit prin: încetarea explorării, încordare, scuturături, clănțănit din dinți, respirație adâncă, îngrijire excesivă facială.
2. Comportament moderat modificat: activitate de torsionare, întindere, adulmecare, mușcături și imobilizarea membrelor posterioare (dispar o dată cu îndepărtarea stimulului).
3. Comportament sever modificat: încordarea membrelor posterioare, arcuiri, flexia dorsală a labelor posterioare.
4. Activitate visceromotorie intensă definită prin întinderea repetată a corpului, extensia membrelor posterioare și a pelvisului, frecvente mișcări de rotație și contorsionări.

Scorurile medii ale grupurilor sunt marcate pe hârtie semilogaritmică și se determină valoarea DE_{50}.

În modelul durerii mecanice viscerale la șobolan, morfina și indometacinul s-au descoperit a fi active, dar nu și alți agenți implicați în inhibarea sintezei prostaglandinelor, ca acidul acetilsalicilic sau acidul mefenamic.

Explorarea durerii viscerale și a influenței agoniștilor opioizi asupra acesteia a fost realizată și prin alte tehnici mai sofisticate ce urmăreau înregistrările de potențial la nivelul rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali. Astfel, sunt de menționat experimentele efectuate de Su, Sengupta și Gebhart (1997), ce prezintă tehnici de explorare a vezicii urinare la șobolan după ligaturarea uretrei și cateterizarea fundului vezicii sau tehnica distensiei colorectale cu ajutorul unui balon flexibil introdus intraanal până la nivelul colonului descendent. În literatura de specialitate se mai menționează ca modele de durere viscerală: injectarea de formalină în peretele colonului sigmoid, injectarea de terebentină intraperitoneal, fapt care determină fenomene de cistită, plasarea de ciment dentar în ureter ca model de calculază ureterală etc.

8.2.2.1.7. Modele experimentale de durere neuropată

a. Modele cu lezarea nervului

1. Modelul neuromului

Acest model de neuropatie dureroasă, constă în secționarea nervului sciatic la șobolan și implantarea capătului proximal într-un tub de polietilenă, obturat la celălalt capăt. Se cunoaște și varianta în care porțiunea proximală a nervului de înoadă.

Concomitent se secționează și nervul safen, astfel că membrul posterior rămâne complet denervat. În câteva zile, animalul care a suferit această intervenție începe să se automutileze, mușcându-și membrul la care au fost secționați nervii. Acest comportament se numește *autotomie.*

Modelul acesta este considerat asemănător cu sindroamele clinice observate după amputație (durerea fantomă după secționarea unui nerv al unui membru intact) (anestezia dolorosa).

Modelul a servit pentru studiul mecanismelor fiziopatologice ale neuropatiilor dureroase periferice (Wall, 1979; Blumenkoph, 1991; Shir, 1991; Vatine, 2001; Jänig 2001).

2. Leziune constrictivă cronică

În cazul acestui model, cunoscut ca tehnica Benett și Xie, se produce o mononeuropatie periferică prin aplicarea a 4 ligaturi constrictive în planul nervului sciatic.

Scanned with OKEN Scanner

Acest model permite obţinerea unei hiperalgezii la stimuli termici, chimici şi mecanici.

Se recomandă utilizarea şobolanilor tineri, deoarece şobolanii bătrâni nu dezvoltă într-un grad satisfăcător alodinia.

3. Tehnica ligaturilor strânse

Acest model animal se realizează tot pe şobolan şi constă într-o ligatură unilaterală a unei jumătăţi de sciatic la nivelul regiunii femurale (Shir, 1990).

Modelul urmăreşte simularea durerii neuropate umane obţinută prin lezarea parţială a nervului. Ca urmare a acestei manevre se urmăreşte dezvoltarea hiperalgeziei şi a rolului anestezicelor locale în prevenirea acesteia.

Variante ale acestui model au fost realizate de Kim (1995), prin ligatura nervilor spinali la şobolan, la nivelul L_5 sau L_6. Prin această tehnică se obţine o separaţie completă între zonele lezate şi cele intacte.

În 1994, Carlton a utilizat această tehnică la nivelul nervului spinal L_7 la maimuţă. (Häbler, 2001).

4. Lezarea nervului prin criogenie

Îngheţarea nervilor periferici poate induce un sindrom de durere neuropată.

Modelul se realizează prin îngheţarea părţii proximale a nervului sciatic (cryoneuroliză), cu un aparat adecvat care realizează o temperatură de –60° C pentru o anumită perioadă. Ulterior acestei manevre, după câteva zile, animalele încep să se automutileze în zona lezată. La aceste animale se pot pune în evidenţă hiperalgezia termică, alodinia mecanică şi durerea spontană (Kim, 1993).

S-a observat că în aria afectată există şi valori anormale ale temperaturii pielii şi ale irigaţiei sanguine (Lascelles, 1995).

b. Animalul diabetic

Hiperalgezia şi durerea spontană se pot observa şi în afara inflamaţiei sau a leziunilor traumatice. Astfel, mulţi bolnavi cu diabet zaharat pot prezenta aceste simptome. Un model obişnuit de diabet experimental se realizează cu Streptozotocină şi este utilizat pentru a testa acţiunea analgezică a unor agenţi farmacologici potenţial utili în neuropatia diabetică la om (Courteix, 1994).

8.2.2.2. *Evaluarea experimentală a algeziei şi analgeziei prin mecanism predominant central*

8.2.2.2.1. Introducere

Deşi metodele *in vivo* au fost folosite mai pe larg în trecut, ele sunt încă necesare în testele de evaluare a durerii la animale înainte ca un produs să fie administrat la om. Cel mai des rozătoarele – şoareci sau şobolani – sunt folosite în testele de analgezie, dar în unele experimente sunt necesare animale mai mari, cum ar fi maimuţele.

Pentru testarea activităţii analgezice la nivel central, sunt utilizate metode ca:

- testul pensării cozii la şoarece (metoda Haffner)
- testul retragerii cozii (*tail flick*)
- testul imersiei cozii

- testul plăcii încălzite pentru şoareci şi şobolani (*hot plate*)
- stimularea electrică (testul grilajului electric, stimularea electrică a pulpei dentare sau a cozii)
- testul şocurilor electrice gradate la maimuţă
- testul cu formalină la şobolani.

Dezvoltarea metodelor alternative şi consideraţii etice impune ca numărul de animale utilizate în experimente să fie redus la minimum, cu respectarea condiţiilor internaţional acceptate de lucru pe animal (Vogel şi Vogel, 1998).

8.2.2.2.2. Teste mecanoalgezice

8.2.2.2.2.1. Testul pensării cozii

Principiul metodei

Metoda a fost descrisă încă din 1929 de Haffner, care a observat fenomenul „Straub" la şoarecii trataţi cu morfină sau droguri opioide similare şi a descoperit că după tratamentul aplicat, coada este mai puţin sensibilă la stimuli nocivi. El a arătat primul sensibilitatea deosebită a acestei metode pentru opioizi. De atunci metoda a fost folosită şi modificată de mulţi autori.

Material şi metodă

Se aplică o pensă arterială la rădăcina cozii unui şoarece şi se notează timpul de reacţie al acestuia. Se folosesc şoareci masculi cu o greutate de 20±2 g. Lotul de control cuprinde 10 animale. Substanţele de cercetat sunt administrate s.c. şoarecilor care au primit hrană sau p.o. celor nehrăniţi. Loturile pretratate şi cel de control (martor) cuprind câte 7-10 şoareci. Medicamentul se administrează la 15, 30 sau 60 min. înaintea testării. Se aplică o pensă arterială la rădăcina cozii (cam 1 cm distanţă de corp), pentru a produce durere. Animalul răspunde imediat la acest stimul dureros prin muşcarea pensei sau a cozii în apropierea pensei. Se măsoară timpul dintre stimulare şi obţinerea răspunsului folosind un cronometru cu diviziuni de zecimi de secundă.

Media valorilor obţinute la substanţele de cercetat se compară cu media valorilor de control şi se prelucrează statistic.

Acest test are avantajul că nu necesită echipament sofisticat, ci doar un experimentator priceput, preferabil neutru.

Deoarece testul are o aproximaţie destul de mare, se preferă testul comprimării labei, folosind analgezimetrul Ugo Basile.

Metoda a fost modificată de Bartoszyk şi Wild (1989), care au folosit exercitarea presiunii pe coada şobolanului în loc de şoarece.

Se calculează DE_{50} pentru timpul maxim (*peak-time*-ul) activităţii drogului. Valorile DE_{50} găsite prin această metodă sunt de 1,5 mg/kg s.c. pentru morfină şi de 7,5 mg/kg s.c. pentru codeină (Ionescu *et al.*, 1995).

8.2.2.2.2.2. Testul compresiei labei cu analgezimetrul Ugo Basile

Principiul metodei

Acest test de mecanoalgezie utilizează un dispozitiv ce exercită o forţă care creşte constant cu un număr de grame pe secundă, forţă care se aplică pe laba animalului.

Scanned with OKEN Scanner

Material şi metodă

Se folosesc şobolani sau şoareci albi. Animalul pentru testare este manipulat cu blândeţe, fiind ţinut vertical, astfel încât laba posterioară dreaptă să fie aşezată pe suportul special de teflon al aparatului, care se calibrează anterior. Deasupra labei se plasează tija de formă conică cu vârful rotunjit a dispozitivului.

Operatorul acţionează o pedală pentru pornirea mecanismului care va exercita compresia pe labă, iar când animalul reacţionează, se citeşte valoarea de pe cursor, valoare care reprezintă pragul durerii.

Determinările pot fi făcute înainte de injectarea produsului de testat sau a produsului de referinţă şi la intervale de 15, 30, 60, 90 min.

Valorile obţinute sunt prelucrate statistic.

Dispozitivul se poate utiliza şi pentru testul Randall-Selitto (Yamamoto *et al.*, 1979; Hayes *et al.*, 1987; Mungiu, 1999; Ionescu *et al.*, 1999).

8.2.2.2.3. Teste termoalgezice

8.2.2.2.3.1. Testul retragerii cozii (tail flick)

Principiul metodei

Metoda evaluează activitatea analgezică în experimentele pe animale, prin măsurarea modificărilor de sensibilitate induse de medicament la aplicarea stimulilor termici pe coada şoarecilor sau a şobolanilor. Testul este foarte util în diferenţierea analgezicelor de tipul morfinei cu acţiune la nivel central de analgezicele nonopioide.

Prin acest test se urmăreşte timpul de reacţie al şobolanilor cărora li se proiectează pe coadă o sursă infraroşie de energie radiantă, concentrată de o oglindă parabolică, sursă care determină reacţia de retragere a cozii.

Material şi metodă

Se lucrează cu aparatul Tail Flick Unit al firmei Ugo Basile.

Şobolanul este plasat de către operator pe platoul aparatului în aşa fel încât coada să se găsească deasupra orificiului prin care se transmite energia infraroşie obţinută de la o sursă de 50 W.

Operatorul apasă o pedală care acţionează sursa de energie şi declanşează un cronometru inclus în structura aparatului. Când şobolanul simte durerea îşi retrage coada, fapt ce închide un circuit electronic ce stopează numărătoarea şi opreşte transmiterea energiei radiante.

Este important modul în care este ţinut şobolanul, care nu trebuie stresat, pentru a nu-şi schimba poziţia cozii din alt motiv decât durerea provocată de sursa de energie radiantă.

Ca substanţă de referinţă se pot folosi codeina, petidina, morfina.

Valorile DE_{50} pentru acestea sunt:

- Codeina: 12 mg/kg s.c.
- Petidina: 12 mg/kg s.c.
- Morfina: 2 mg/kg s.c.

Metoda energiei radiante este foarte eficientă pentru estimarea eficacităţii analgezicelor de tip central.

Reacţia de evadare a animalului poate fi privită ca un fenomen complex mediat de creier, în timp ce numai simpla retragere a cozii poate fi considerată doar un reflex spinal. Prin urmare, operatorul poate observa şi reacţia de evadare, pentru a decela influenţa substanţei de cercetat şi asupra creierului.

Metoda a fost modificată de Carmon şi Frostig (1981), care, pentru a produce căldură, au utilizat o rază laser aplicată pe urechea şobolanului (Mungiu, 1996; Ionescu *et al.*, 1999).

8.2.2.2.3.2. Testul plăcii încălzite (hot plate)

Principiul metodei

Observaţii îndelungate au arătat că labele şoarecilor şi şobolanilor sunt foarte sensibile la căldură, la temperaturi care nu sunt dăunătoare pentru restul tegumentului. Ei reacţionează prin sărituri, retrageri ale labelor, lingerea labelor. Timpul până la apariţia acestor răspunsuri este prelungit după administrarea de analgezice active la nivel central, în timp ce analgezicele periferice – ca acidul acetilsalicilic sau preparate de tip acid fenilacetic – nu afectează, în general, aceste reacţii.

Material şi metodă

Metoda a fost descrisă iniţial de Woolfe şi MacDonald (1944) şi perfecţionată ulterior de Knoll (1967), O'Neill *et al.* (1983) şi Tjřlsen *et al.* (1991).

Pentru fiecare doză se folosesc loturi de 10 şoareci de ambele sexe, cu greutatea iniţială de 20±2 g.

Placa aparatului este încălzită electric cu ajutorul unui ultratermostat tip Höpller. Temperatura este reglată la 55-56 °C. Se aşază animalele pe placa fierbinte şi se cronometrează timpul până când încep să-şi lingă laba posterioară. Se măsoară timpul de latenţă înainte şi după 20, 60 sau 90 min. de la administrarea orală sau subcutanată a medicamentului de testat sau a martorului.

Prelungirea timpului de reacţie comparativ cu valorile obţinute înainte şi după administrarea compuşilor de testat sau cu valorile grupului de control faţă de loturile experimentale se poate face folosind comparaţia statistică prin testul „t". Valorile care depăşesc valoarea dinaintea administrării cu 50-100% se consideră pozitive şi se calculează DE_{50}.

S-au dovedit a fi eficiente doze de 7,5 mg/kg s.c. de morfină clorhidrică, 30 mg/kg s.c. de codeină clorhidrică, 30 mg/kg s.c. petidină clorhidrică şi 400 mg/kg s.c. fenazonă, în timp ce aspirina nu are nici un efect chiar la doze mari.

Testul plăcii încălzite a fost folosit de mulţi investigatori şi a fost găsit potrivit pentru evaluarea acţiunii analgezice centrale, dar nu şi a celei periferice. S-au folosit atât şoareci, cât şi şobolani. Metoda mai prezintă un dezavantaj: sedativele şi relaxantele musculare sau psihomimeticele dau rezultate fals pozitive, în timp ce derivaţii opioizi agonişti-antagonişti dau rezultate inexacte (Mungiu, 1996; Ionescu *et al.*, 1999).

8.2.2.2.3.3. Testul imersiei

Principiul metodei

Metoda este selectivă pentru compuşi morfin-like. Tehnica se bazează pe observaţia că medicamentele morfin-like sunt capabile să prelungească timpul de reacţie al reflexului tipic de retragere a cozii la şobolan, reflex indus prin imersia capătului cozii în apă încălzită la 55 °C.

Material şi metodă

Se utilizează şobolani tineri, femele (190±20 g greutate). Acestea sunt plasate în cuşti individuale, lăsând coada să atârne liberă. Animalele sunt lăsate să se adapteze în cuşti 30 min. înaintea testării.

Scanned with OKEN Scanner

Se marchează ultimii 5 cm din coadă. Această porţiune a cozii se introduce în apă încălzită la 55 °C. Şobolanul reacţionează retrăgându-şi coada în câteva secunde. După fiecare determinare coada este uscată cu grijă. Timpul de reacţie este determinat înainte şi apoi periodic, după administrarea orală sau subcutanată a substanţelor de cercetat la 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 şi la 6 ore. Timpul de retragere a cozii la animalele netratate este între 1 şi 5,5 s. O retragere după 6 s este considerată un răspuns pozitiv (Cowan, 1990).

Valorile ED_{50} pot fi calculate pentru fiecare compus, iar curbele timpului de răspuns pot fi măsurate. Toate analgezicele morfin-like sunt active la doze care nu produc modificări comportamentale majore. De exemplu, ED_{50} este de 3,5 mg/kg s.c. pentru morfină şi 1,7 mg/kg s.c. pentru metadonă. Dozele de 640 mg/kg p.o. acid acetilsalicilic, 160 mg/kg s.c. fenilbutazonă, precum şi 40 mg/kg s.c. nalorfină au fost inactive (Janssen *et al.*, 1963).

Testul este util pentru a diferenţia analgezicele centrale opioid-like de analgezicele periferice. Metoda se poate aplica şi la şoareci.

8.2.2.2.4. Teste electrofiziologice

8.2.2.2.4.1. Testul electrostimulării cozii la şoarece

Principiul metodei

Burn *et al.* (1950) au descris o metodă de stimulare electrică a cozii, întrucât coada şoarecilor este foarte sensibilă la diferiţi stimuli. Stimulul poate varia fie ca durată, fie ca intensitate a curentului electric.

Material şi metodă

Se utilizează şoareci masculi, cu o greutate de 20±1 g, care se pun în cuşti speciale. Se aşază pe coadă o pereche de pense „crocodil", în aşa fel încât electrodul pozitiv să se afle la capătul proximal al cozii.

Cu un stimulator de tensiune constantă 40-50 V, se administrează impulsuri cu undă rectangulară. Frecvenţa stimulatorilor este de un şoc pe secundă, cu o durată a pulsaţiei de 2,5 ms. Timpul de răspuns normal la stimulare este de 3-4 s ; după administrarea substanţei de cercetat, timpul de răspuns se investighează la fiecare 15 min., până se revine la valorile iniţiale.

Datele obţinute de la fiecare animal sunt reprezentate grafic având timpii de reacţie pe ordonată şi intervalele de timp postadministrare pe abscisă. Se calculează aria de sub curbă. La animalele din lotul de control timpul de reacţie este destul de constant, astfel încât aria de sub curbă este aproximativ zero.

Prin această metodă se pun în evidenţă analgezicele centrale, în timp ce analgezicele periferice dau modificări semnificative numai la doze mari. Valorile de referinţă obţinute prin această metodă sunt de 5 mg/kg s.c. pentru morfină şi 30 mg/kg s.c. pentru meperidină.

O variantă a acestui test, cu rezultate mai precise şi mai rapide, a fost comunicată de Yanaura *et al.* (1976), care au folosit în locul stimulării electrice stimulare cu ultrasunete.

8.2.2.2.4.2. Testul electrostimulării labelor

Principiul metodei

Testul grilajului la şoareci a fost descris de Blake *et al.* (1963) şi se bazează pe stimularea electrică dureroasă a labelor, determinând o reacţie de tresărire şi tentativa de salt a şoarecelui.

Material şi metodă

Se utilizează loturi de 10 şoareci.

Şoareci masculi, cu greutatea între 18 şi 20 g, sunt plasaţi în camere cu pereţi din plastic transparent. Peretele inferior al cutiei este o plasă din sârmă de oţel, la care distanţa dintre firele de sârmă este de 1 mm.

Stimulul se administrează sub formă de impulsuri de unde pătrate, 30 de cicli pe secundă, cu o durată de 2 milisecunde pe impuls.

Ieşirea de la stimulator trebuie să fie conectată la barele alternante ale grilajului. O rezistenţă fixă este conectată în serie cu grilajul şi în paralel cu un osciloscop, cu care se va face calibrarea în miliamperi.

O dată cu creşterea intensităţii şocului, şoarecii se mişcă cu o reacţie de tresărire, se deplasează sau au tendinţa de a sări, reacţii reflectate pe osciloscop prin fluctuaţii marcate ale impulsului administrat şi definite ca prag al răspunsului la durere.

Pragurile de durere sunt determinate la fiecare şoarece de 2 ori înainte de administrarea medicamentului de cercetat şi la 15, 30, 60, 90 şi 120 min. după administrare.

Curentul electric măsurat în mA se înregistrează pentru fiecare animal înainte şi după administrarea medicamentului. Se calculează valorile medii pentru fiecare grup la fiecare interval de timp şi sunt comparate statistic cu valorile martorilor.

Martorii, trataţi „placebo", arată în timp o uşoară creştere a pragului de durere. Administrarea de morfină sulfat în doză de 10 mg/kg p.o. şi acid acetilsalicilic în doză de 200 mg/kg p.o. măresc pragul durerii.

O modificare a acestei tehnici pentru măsurarea sensibilităţii dureroase la şobolan a fost descrisă de Bonnet (1975) (Blake *et al.*, 1963).

8.2.2.2.4.3. Testul electrostimulării pulpei dentare la iepure

Principiul metodei

Stimularea pulpei dentare induce reacţii caracteristice precum lingere, muşcătură, mestecare şi retragerea capului, manifestări care pot fi observate cu uşurinţă.

Metoda a fost descrisă prima dată de Koll şi Reffert (1938), perfecţionată ulterior pentru testarea activităţii centrale a analgezicelor la iepuri, şi apoi a fost aplicată şi la alte specii animale.

Material şi metodă

Iepurii, indiferent de sex, cu greutatea între 2 şi 3 kg, sunt anesteziaţi cu 15 mg/kg tiopental sau 0,2 mg/kg fentanil-citrat, intravenos.

Camerele pulpare sunt expuse aproape de linia gingivală la marginile laterale ale incisivilor superiori cu ajutorul unei freze dentare cu viteză mare. În ziua experimentului, în aceste orificii se plasează electrozi.

După o perioadă de acomodare de 30 min. se începe stimularea pentru a determina valoarea-prag.

Stimulul se aplică cu un curent rectangular având o frecvenţă de 50 Hz şi o durată a stimulului de 1 secundă. Intensitatea curentului electric este iniţial de 0,2 mA şi se creşte până la apariţia fenomenului de lingere. Uneori este necesar ca acest curent să fie crescut şi apoi scăzut din nou pentru a depista corect pragul.

Pentru măsurarea valorilor bazale, pragul se determină de trei ori la fiecare animal. Fiecare animal este propriul său martor.

Pentru testarea efectului analgezic a unui nou agent farmacologic şi determinarea DE_{50} se folosesc 8-10 animale pentru fiecare doză de analgezic.

Substanţa de cercetat se injectează i.v. sau se administrează oral, prin gavaj. Valoarea-prag ca indicator antinociceptiv se determină din nou după 15, 30, 60 şi 120 min. Fiecare animal este propriul său martor. Valoarea-prag a curentului se determină din nou la 5, 15, 30, 45 şi 60 min. după administrarea i.v. şi la 15, 30, 60 şi 120 min. după administrarea orală.

Creşterea valorii-prag în mV este indicatorul intensităţii şi duratei efectului analgezic. Pentru determinarea DE_{50} se folosesc 8-10 iepuri pentru fiecare doză, utilizându-se 3 doze care au efecte între 10 şi 90%.

Un efect antinociceptiv se defineşte ca fiind creşterea valorii-prag faţă de martorul iniţial de două ori sau mai mult.

Analgezicele centrale, mai ales agoniştii opioizi, dau răspuns intens pozitiv în acest test, dar şi analgezicele neopioide (precum ketamina) şi analgezicele periferice (precum pirazolonele) dau răspuns pozitiv.

Metoda a fost adaptată pentru şobolani liberi (Steinfels şi Cook, 1986).

Dozele medii eficiente se pot determina pentru agoniştii μ şi k; AINS sunt de asemenea eficace în acest test, dar răspunsul este mai puţin intens decât al analgezicelor opioide.

8.2.2.2.4.4. Testul electrostimulator la maimuţă

Principiul metodei

În general, testarea efectelor analgezice la şobolan şi şoarece se corelează satisfăcător cu activitatea analgezică a medicamentelor administrate la om. Un test mai precis dar mai costisitor se face pe maimuţă, pentru a clarifica în detaliu modul de acţiune şi pentru descoperirea dozelor corespunzătoare la om.

Material şi metodă

Acest test a fost pus la punt de Weiss şi Laties (1964), fiind ulterior dezvoltat şi de alţi autori.

Maimuţele sunt aşezate pe scaune electrice. Curentul provine de la un aparat de administrat şocuri electrice, prin intermediul unor electrozi sub formă de clame ataşaţi pe o porţiune de coadă ce a fost în prealabil epilată.

Intensitatea curentului variază de la 0 la 4 mA, în 29 de şocuri progresive. Maimuţa poate opri şocul prin apăsarea unui levier.

Cu o zi înainte de administrarea substanţei de cercetat, se stabileşte pentru fiecare maimuţă un nivel bazal al şocului. După administrarea substanţei de cercetat, răspunsurile la şocurile administrate se măsoară şi se compară modificările nivelului maxim al intensităţii medii ce determină şocul după substanţa de investigat în comparaţie cu valorile de control.

Sunt eficiente dozele de 3,0 mg/kg morfină i.m., 1,7 mg/kg metadonă i.m. şi 10 mg/kg pentazocină i.m.

Testul este utilizat pentru evaluarea finală a unui nou compus înainte de a fi administrat la om. Această metodă nu este larg utilizată, deoarece necesită mult timp şi aparatură complicată. În plus, animalele mai mari – precum maimuţele – se folosesc doar dacă este absolut necesar, fiind şi foarte costisitoare (Bloss şi Hammond, 1985; Weiss şi Laties, 1964; Dykstra şi MacMillan, 1977).

8.2.2.2.5. Teste chimice

8.2.2.2.5.1. Testul cu formalină

Principiul metodei

Acest test conceput de Dubuisson şi Dennis (1977) a fost acceptat ca model de durere cronică. Testul s-a dovedit sensibil la analgezicele de tip „central".

Material şi metodă

Se utilizează şobolani Wistar având o greutate cuprinsă între 175 şi 275 g, cărora li se injectează 0,05 ml formalină 10% în porţiunea dorsală a labei posterioare. Substanţa de cercetat se aplică imediat după administrare p.o. prin gavaj sau s.c. Fiecare animal este plasat într-o cuşcă de plastic şi observat. Se urmăresc răspunsurile la durere după 30 şi 60 min., parametrii înregistraţi (direct sau pe videocameră) fiind ridicarea labei injectate, lingerea labei sau muşcarea acesteia. Se consideră un efect analgezic dacă ambele labe rămân pe podeaua cuştii şi animalul nu acordă o atenţie deosebită labei injectate.

Se folosesc doze variate în vederea calculării DE_{50}. Acest test nu este sensibil în cazul analgezicelor „periferice", astfel încât se poate deosebi algezia de tip inflamator de cea de tip neinflamator.

Cu acest test s-au stabilit DE_{50} pentru morfină (1,7 mg/kg), petidină (15 mg/kg) şi pentazocină (24 mg/kg) în administrare subcutanată.

Testul relevă un răspuns bifazic, primul vârf fiind atribuit durerii acute, celălalt – mai lent, dar progresiv – fenomenului de amplificare persistentă. Analgezicele „centrale" suprimă ambele faze, în timp ce analgezicele „periferice" – numai cea de-a doua fază.

Testul a fost adaptat şi la şoareci, cărora li s-au administrat doze de 0,025 ml din soluţia de 0,5% de formalină (Shibata *et al.*, 1989 ; Ionescu *et al.*, 1998 ; Ionescu *et al.*, 1999).

8.2.2.2.5.2. Lezarea măduvei spinale

Acest model se realizează prin lezarea măduvei spinării, printr-o ischemie indusă fotochimic, ca urmare a iradierii cu un laser pentru o perioadă de 5-20 min. Ulterior iradierii se observă un fenomen asemănător alodiniei, care poate persista 1-6 săptămâni. Pe baza acestui model se pot studia mecanismele durerii cronice de origine centrală (Xu, 1992).

8.2.3. Teste complementare ce pot oferi informaţii asupra procesului algezic

În afara testelor algezimetrice propriu-zise, se mai pot obţine informaţii cu privire la comportamentul animalelor atât în privinţa manifestărilor legate de fenomenul dureros, cât şi a modului în care analgezicele modifică activitatea comportamentală a animalului.

Pe de altă parte, stimulul nociv este folosit în unele teste pentru obţinerea unor reflexe condiţionate la animal în vederea studierii substanţelor psihotrope.

Durerea şi analgezia determină, în afara modificărilor specifice, şi unele modificări nespecifice cum ar fi deprimarea respiratorie sau modificările de temperatură a corpului (Mungiu, 1996).

8.2.3.1. Teste de comportament

În general, testele de comportament se utilizează pentru punerea în evidenţă a activităţii neurolepticelor şi anxioliticelor.

Deoarece, în mod obişnuit, durerea generează şi agitaţie, şi anxietate, uneori este necesar a se asocia la terapia cu analgezice şi medicamente din categoriile sus-menţionate.

Punerea în evidenţă a efectelor farmacologice ale acestora este destul de dificilă, dată fiind pe de o parte complexitatea acţiunilor pe care le exercită, iar pe de altă parte, activitatea nervoasă rudimentară a animalelor de laborator. De aceea s-au imaginat o serie de teste cu care se pot schiţa caracteristicele unei substanţe active, ale unui produs farmaceutic sau ale unei asociaţii de agenţi farmacologici activi cum ar fi, de exemplu, asocierea neuroleptic – analgezic sau anxiolitic – analgezic.

Bateria de teste cuprinde atât explorarea comportamentului spontan, cât şi a celui modificat. Testele prezentate în continuare oferă posibilitatea asocierii la substanţele menţionate a unor analgezice opioide sau neopioide, cu sublinierea faptului că se vor folosi un număr corespunzător de loturi, fiecare lot cuprinzând minimum 6 – dar, de dorit, 10 – animale (Mungiu *et al.*, 1987; Mungiu, 1996).

8.2.3.1.1. Influenţa asupra comportamentului spontan

a) *Observarea directă a animalelor*. Se observă comportamentul normal la trei loturi de animale (şoareci sau şobolani). Se notează aspectul general, aspectul părului, respiraţia, mersul, reacţia animalului la diverşi stimuli (tactili, acustici etc.).

Lotul I – se administrează clorpromazină 5 mg/kgc i.p. ;

Lotul II – se administrează meprobamat 100 mg/kgc p.o. ;

Lotul III – se administrează meprobamat 500 mg/kgc p.o.

După 30-40 min se pot observa diferenţele în comportamentul animalelor.

Animalele din lotul I, tratate cu clorpromazină 5 mg/kgc i.p., sunt evident sedate, imobile, ţin ochii închişi, sunt somnolente, fără însă a pierde reflexul de postură, se deplasează foarte puţin, numai atunci când li se aplică o excitaţie mecanică, şi nu răspund la excitanţi acustici.

Animalele din lotul II, tratate cu meprobamat 100 mg/kgc p.o., sunt puţin sedate, mersul este ceva mai lent şi cu tendinţa de a rămâne în aceeaşi poziţie.

Animalele din lotul III, tratate cu meprobamat 500 mg/kgc p.o., prezintă efecte asemănătoare cu cele obţinute la lotul I.

Experienţa dovedeşte acţiunea neurosedativă a substanţelor neuroleptice şi tranchilizante, fiind mai evidentă la primele. Loturile cu substanţele (sau asocierile) de cercetat se vor compara cu loturile martor după un scor convenit.

b) *Testul actografic*. Se înregistrează separat activitatea motorie spontană la două loturi de şoareci, folosind un actograf. Acesta constă dintr-o cutie uşoară de plastic suspendată printr-un resort metalic, pusă în legătură cu un traductor ce înregistrează oscilaţiile determinate de activitatea motorie a animalului. Fiecare animal este lăsat să se adapteze 5 minute înainte de înregistrarea traseului martor, deoarece fiind fricos şi curios, imediat după plasarea în dispozitiv prezintă o activitate motorie mărită.

După acest interval, se înscrie un traseu martor timp de 5 minute.

Şoarecilor din lotul I li se administrează clorpromazină 5 mg/kgc i.p. (sau reserpină 1 mg/kgc i.p.), iar celor din lotul II – meprobamat 50 mg/kgc p.o. Se aşteaptă 30 minute, după care se repetă înregistrarea la fiecare şoarece separat.

Comparând traseele obţinute după administrarea substanţelor cu cele martor (fiecare animal fiind propriul său martor), se observă o diminuare evidentă a activităţii motorii, care este mult mai accentuată după clorpromazină. Deci neurolepticele şi tranchilizantele scad activitatea spontană a animalelor.

La aceste tipuri de substanţe se pot asocia analgezice, putându-se evalua efectele asocierii prin analiza comparativă a actogramelor (Mungiu, 1996).

8.2.3.1.2. Evaluarea capacităţii de explorare la şoarece

a) *Testul plăcii perforate*. Se foloseşte o placă având dimensiunile de 40 × 40 cm şi groasă de 2 cm, cu 16 găuri cu diametrul de 3 cm, dispuse regulat. Placa se aşază la înălţime, astfel încât găurile să apară fără fund. Marginile plăcii trebuie să fie la cel puţin 30 cm de orice obstacol. Experienţa se execută la lumină artificială şi în linişte.

Se folosesc 3 loturi de şoareci.

Lotul I este tratat cu clorpromazină 5 mg/kgc i.p.

Lotul II este tratat cu diazepam 10 mg/kgc i.p.

Lotul III este tratat cu ser fiziologic 0,5 ml i.p., servind ca martor. După 10-15 minute, se plasează câte un animal pe mijlocul planşetei şi se numără câte găuri explorează timp de 5 minute. Se va constata că în timp ce martorul este foarte activ şi explorează toate găurile, animalele din lotul II sunt mai puţin active, iar cele din lotul I sunt complet dezinteresate. Se pot evalua comparativ asocierile cu analgezice.

b) *Testul evaziunii*. Experienţa se efectuează pe şoareci. Într-o cutie paralelipipedică se introduce, în plan înclinat, o scândură acoperită cu o sită fină. Se tratează animalele la fel ca la experienţa (a) şi se lasă 30 de minute. Se plasează apoi animalele pe fundul cutiei şi se menţin timp de 10 secunde, fiind separate de planul înclinat printr-un ecran. După acest interval, se ridică ecranul şi, timp de 5 minute, se notează pentru fiecare animal numărul de ieşiri până la marginea superioară a planului înclinat.

Şi prin acest test se va observa că animalele din lotul III (martor) manifestă o curiozitate evidentă, urcând de 30-40 de ori pe planul înclinat, lotul tratat cu diazepam urcă mai puţin, iar lotul I, tratat cu clorpromazin, explorează planul înclinat de 1-2 ori sau deloc. Asocierile cu analgezice se compară statistic cu loturile de control (Mungiu, 1996).

8.2.3.1.3. Influenţa asupra comportamentului modificat

a) *Testul hipermotilităţii provocate cu amfetamină*. Pentru experienţă se utilizează dispozitivul actografic descris anterior. Se înregistrează motilitatea spontană a unui lot format din 10 şoareci. Se tratează fiecare animal cu amfetamină 10 mg/kgc p.o. După 45 de minute se înregistrează din nou motilitatea animalelor. Se constată că animalele sunt foarte mobile, agitate, pe grafice apărând o frecvenţă foarte mare a mişcărilor înregistrate. Se injectează apoi, la aceleaşi animale, clorpromazină 10 mg/kgc i.p. După 30 de minute se repetă înregistrarea, comparându-se cu cea anterioară.

Se observă că după clorpromazină comportamentul animalelor revine la normal, apărând chiar o diminuare a activităţii motorii. Se pot studia asocierile cu analgezice, făcând comparaţie cu loturile de control.

b) *Testul hipermotilităţii provocate prin morfină*. Experienţa se execută pe două loturi de câte 10 şoareci. La lotul I se administrează meprobamat 2 g/kgc p.o. După 30 de minute se administrează la lotul I şi II morfină clorhidrică în doză de 20 mg/kgc s.c. După 10-15 minute, animalele care au primit numai morfină manifestă o agitaţie caracteristică, având

poziţia cozii în formă de S alungit (fenomenul Straub). La animalele pretratate cu meprobamat se observă o agitaţie foarte redusă sau un comportament normal.

Se evaluează momentul apariţiei fenomenului Straub, timpul de menţinere şi numărul de animale la care s-a observat fenomenul.

În locul meprobamului se pot utiliza alte substanţe de cercetat, potenţial anxiolitic-sedative (Mungiu, 1996).

8.2.3.2. Parametrii fiziologici modificaţi de durere

Utilizarea morfinei în terapeutică a scos în evidenţă o serie de efecte secundare caracteristice cum sunt:

- depresia respiratorie
- scăderea temperaturii corporale
- toleranţă
- dependenţă fizică
- tendinţa de abuz.

Deoarece raportul dintre efectul terapeutic şi reacţiile adverse este deja diferit pentru morfină şi codeină, ambii alcaloizi naturali de opium, s-au făcut eforturi mari pentru sinteza de produşi cu un procent mai bun de activitate analgezică *versus* efecte secundare. Pentru aceasta trebuiau să se dezvolte metode care să cuantifice aceste efecte secundare în farmacologia animală. De altfel, descoperirea unui număr mare de diferite tipuri de receptori care interacţionează cu drogurile opioide sau opiopeptidele endogene (de exemplu, μ, k, δ) a permis o clasificare mai riguroasă în agonişti, antagonişti sau agonişti-antagonişti (Ling *et al.*, 1985).

8.2.3.2.1. Evaluarea depresiei respiratorii la iepure

Principiul metodei

Studii recente sugerează că depresia respiratorie (efect advers major la opiacee) este mediată prin receptori μ_2. Frecvenţa respiratorie şi volumul inspirator pot fi afectate în mod diferit.

Material şi metodă

Se folosesc iepuri de sex masculin sau feminin cu greutatea cuprinsă între 2,5 şi 3 kg, care se plasează în cuşti adecvate. Pe botul animalului se pune o mască ce este conectată la o valvă care se deschide la expiraţie şi se închide la inspiraţie. Frecvenţa respiratorie este măsurată prin închiderile şi dechiderile valvei.

Volumul inspirator se măsoară cu un gazometru. Injectarea intravenoasă de clorhidrat de morfină în doze cuprinse între 1 şi 10 mg/kg determină scăderea frecvenţei respiratorii şi a volumului respirator dependent de doză. Dozele se cresc logaritmic şi se administrează după ce se termină efectul dozei precedente.

Se utilizează 3 animale pentru compusul de testat şi pentru standard. Se compară curbele doză – răspuns ale frecvenţei respiratorii şi volumului respirator.

8.2.3.2.2. Scăderea temperaturii corporale

O singură injectare de morfină la şobolani produce o scădere semnificativă a temperaturii corpului, care este mai importantă la animalele imobilizate decât la animalele libere. Din moment ce acest efect secundar al drogurilor opioide este întâlnit şi la alţi produşi fără

activitate analgezică centrală, testul nu poate fi considerat specific, dar poate fi luat în seamă în coroborare cu alte testări mai concludente (Geller şi Adler, 1990).

8.2.4. Evaluarea fenomenelor de toleranță și dependență

Se ştie că administrarea opiaceelor în mod repetat poate conduce la apariţia fenomenelor de toleranţă şi dependenţă fizică şi psihică.

Experienţa a confirmat că aceste fenomene – dar în special adicţia – se instalează mult mai repede la persoanele sănătoase decât la cele bolnave.

În ultimii ani s-au făcut numeroase cercetări pentru a depista substanţele cu ajutorul cărora s-ar putea întârzia apariţia toleranţei şi dependenţa. Dintre acestea fac parte inhibitorii de enkefalinaze (Roques *et al.*, 1980) sau antagoniştii receptorilor B pentru colecistokinină (Mungiu, 1999).

8.2.4.1. Teste pentru studiul toleranţei

Principiul metodei

Pentru a măsura schimbările induse de administrarea drogului asupra sensibilităţii la un stimul nociv se folosesc metoda căldurii radiante şi metoda plăcii încălzite.

Material şi metodă

Se folosesc şoareci masculi, cu greutatea iniţială de 20$\pm$2 g, plasaţi în cuşti foarte mici. Se provoacă un stimul dureros conform tehnicii descrise la capitolul 8.2.2.2.3.1.

Înainte de administrarea substanţei, se fac câte două citiri ale timpilor de reacţie pentru fiecare animal în parte. După administrarea preparatului se repetă testul la 15, 30 şi 60 min. după administrare subcutanată sau la 30, 60 şi 120 min. după administrare orală. În acest fel se găseşte timpul maxim de reacţie. Se consideră pozitive valorile care depăşesc cu mai mult de două ori deviaţia standard la lotul de control. În cadrul experimentului doză – răspuns se calculează DE_{50}. Apoi animalele sunt tratate timp de 5 zile cu o doză unică pe zi, care este de 4 ori mai mare decât DE_{50} din primul experiment. În ziua următoare se determină curbele doză – răspuns folosind cel puţin 3 doze. Se calculează din nou DE_{50}.

Creşterea DE_{50} după tratament subcronic indică fenomenul de toleranţă.

Fenomenul de toleranţă este observat nu numai la opioizi, ci şi la multe alte medicamente precum barbituricele, benzodiazepinele sau etanolul. Măsurarea analgeziei după una sau mai multe administrări trebuie privită totuşi ca un test primar.

Este de menţionat faptul că menţinerea DE_{50}, după tratament subcronic, la valori comparabile cu DE_{50} iniţială indică absenţa capacităţii substanţei de a determina toleranţa (Mungiu *et al.*, 1995).

8.2.4.2. Teste pentru evaluarea dependenţei

Fenomene de abstinenţă similare cu cele observate la oameni după întreruperea bruscă a tratamentului cronic cu analgezice opioide s-au observat şi la şobolani, şi la maimuţe. Din aceste considerente, s-au făcut teste pentru determinarea dependenţei la maimuţe (Seevers şi Deneau, 1963), şobolani (Buckett, 1964) şi şoareci (Way, 1993).

8.2.4.2.1. Test pentru evaluarea dependenţei fizice la şobolani

Principiul metodei

Se urmăreşte realizarea dependenţei fizice prin administrarea drogului timp de 20 de zile.

Material şi metodă

Unor şobolani albi, masculi, li s-a administrat, de 2 ori/zi, fie morfină, fie ser fiziologic intra-abdominal. Doza iniţială de morfină este de 20 mg/kg, urmată de creşteri cu câte 40 mg/kg zilnic până în ziua a 11-a, când se ajunge la 420 mg/kg. Până în ziua a 20-a se continuă administrarea de 400 mg/kg.

Compusul de testat se administrează similar la grupuri de 10 şobolani. Creşterile zilnice trebuie ajustate până la un nivel maxim care să nu fie letal pe durata experimentului.

Capacitatea de dependenţă fizică este măsurat în zilele 11 şi 17 prin injectarea la toate animalele a câte 10 mg/kg nalorfină i.p. dimineaţa. Simptomele de abstinenţă se înregistrează într-un interval de 30-60 min. Se foloseşte un scor de 10 puncte astfel: zvârcolire – 3; vocalizare spontană sau provocată prin atingere – 2; diaree – 2; clănţănit din dinţi – 1; ptoză palpebrală – 1; scuturare – 1.

Disponibilitatea substanţei de a da dependenţă fizică este evaluată prin substituirea din ziua 20 până în ziua 23 a compusului de testat la şobolanii morfino-dependenţi şi monitorizarea inhibării manifestării sindromului de abstinenţă.

8.2.4.2.2. Test pentru evaluarea dependenţei fizice la maimuţe

Se folosesc grupuri de câte 3 maimuţe Rhesus (1,5-3 kg), care sunt injectate subcutanat de 2 ori pe zi. Iniţial se administrează 2 mg/kg morfină, apoi se creşte doza – cu câte 2 mg/kg zilnic – până în ziua 20, când fiecare administrare este de 40 mg/kg.

Substanţa de cercetat se administrează la fel unor grupuri de câte 3 maimuţe.

Pentru substanţa de cercetat, creşterile zilnice se ajustează la un nivel care să nu fie letal pentru toată durata experimentului. Grupurile sunt menţinute la un nivel al dozei adecvat timp de 112 zile. În zilele 35, 60 şi 91 se injectează subcutanat, dimineaţa, câte 5 mg/kg nalorfină. În zilele 50 şi 112 se suprimă toate administrările pentru 24 de ore.

Declanşarea sindromului de abstinenţă datorat fie întreruperii tratamentului, fie administrării de nalorfină este evaluat în 4 grade: mic, moderat, sever, foarte sever.

Maimuţele Rhesus au fost folosite în acest scop de mai mulţi autori. S-a demonstrat o excelentă corelaţie între om şi maimuţă în cazul opioizilor.

S-au notat totuşi şi discrepanţe. De exemplu, meperidina dovedeşte o mai mare dependenţă fizică la maimuţe comparativ cu omul şi câinele (Aceto, 1990).

8.2.4.2.3. Test pentru evaluarea riscului de adicţie la şobolan (testul de discriminare)

Principiul metodei

Dependenţa psihică sau adicţia a fost definită ca dorinţa puternică a subiectului de a experimenta efectele unui drog. S-au dezvoltat metode pentru a caracteriza fenomenul de adicţie la animale ca model pentru adicţia la om.

Testul se bazează pe principiul recompensei obţinute în urma administrării de droguri care induc euforie.

Animalele sunt condiţionate să preia drogul prin autoadministrare (Shannon şi Holtzmann, 1976, 1986; Holtzmann, 1990).

Şobolanii sunt antrenaţi să apese pe una din cele 2 pedale existente pentru a evita sau pentru a scăpa de şocul electric administrat la fiecare 5 secunde de la începutul testării.

Debutul testului este semnalizat de o sursă luminoasă aflată în camera de lucru. O a treia pedală este montată în peretele camerei aflat în partea opusă celorlalte două şi trebuie apăsată înaintea opţiunii animalului.

Aceasta are rolul de a împiedica şobolanul să ezite asupra alegerii pedalei adecvate; astfel, răspunsul ales în fiecare trial este relativ independent de consecinţele răspunsurilor alese din trialurile precedente de evaluare.

Şobolanii sunt testaţi în 20 de trialuri de probă. Animalele trebuie învăţate să distingă drogul prototip. Morfina şi fentanilul au servit ca medicamente de învăţare pentru explorarea efectelor discriminatorii dintre opioizii clasici şi alte medicamente. Pentru rezultate rapide, doza medicamentului prototip trebuie să fie cea mai mare doză care să nu afecteze comportamentul. Pentru antrenamentul discriminatoriu, animalul este plasat în camera de lucru şi învăţat să execute răspunsul cerut. În procedura cu alegere dublă, pedala din dreapta şi cea din stânga sunt destinate pentru medicament, respectiv pentru vehicul, pentru jumătate din animalele grupului. Destinaţia pedalei de alegere este inversată pentru cealaltă jumătate a grupului. Deprinderea discriminării este mai curând rezultatul şedinţelor de antrenament prelungit, decât al numărului de zile de antrenament.

Învăţarea continuă până când animalul atinge un criteriu de performanţă de 85-95% de răspunsuri în cursul a 10 şedinţe consecutive înainte de prima reîntărire. Pentru a antrena un animal este nevoie de 30-80 de şedinţe de învăţare sau 6-12 săptămâni.

O dată sau de două ori pe săptămână se organizează şedinţe de teste pentru a determina abilitatea subiecţilor de a generaliza controlul comportamental la stimuli faţă de un drog nou. La 2 şedinţe pe săptămână sunt necesare 2-3 săptămâni pentru a construi o curbă completă stimul – generalizare (doză – răspuns) pentru un anumit medicament la un animal.

Rezultatele testelor stimul – generalizare sunt de obicei evaluate cu metode cantitative sau gradate prin care răspunsul voluntar asupra unei anumite pedale, corespunzătoare unui anumit drog, este exprimat ca procent din numărul total de răspunsuri din timpul unui test (drogul + răspunsul la vehicul). Acest procentaj este apoi comparat cu procentajul răspunsurilor induse normal de drogurile standard. Efectele discriminative ale medicamentului testat le înlocuiesc pe cele ale medicamentului de la antrenament dacă cele 2 procentaje nu diferă semnificativ între ele. Se poate presupune că drogul test produce efecte discriminative similare celor ale medicamentului de antrenare când procentele sunt asemănătoare.

Tehnicile de discriminare ale medicamentului dau dovadă de un înalt grad de specificitate farmacologică. În timp ce medicamentele de testat care se aseamănă cu medicamentul de antrenare duc la selecţia doză – drog dependent – pedală specifică, medicamentele care sunt farmacologic diferite faţă de medicamentul de antrenare duc la alegerea pedalei specifice vehiculului.

8.2.5. Eutanasierea animalelor de experienţă

Eutanasia reprezintă o moarte blândă ce trebuie privită ca o metodă umană de sacrificare a unui animal cu un minim de suferinţă fizică şi psihică. Metoda de eutanasiere trebuie adaptată pentru fiecare vârstă a animalelor. Metoda trebuie să fie nedureroasă, să evite apariţia convulsiilor şi să producă rapid starea de inconştienţă şi moartea. În plus, trebuie să fie reproductibilă şi ireversibilă.

Înaintea eutanasierii este important să recunoaştem simptome ca teama, suferinţa sau anxietatea ; aceste simptome pot include vocalizarea, tentativa de fugă, agresiune, imobilitate, salivaţie, urinare, defecaţie.

Vocalizarea şi eliberarea anumitor mirosuri sau feromoni de către animalele înspăimântate pot cauza anxietate şi animalelor care locuiesc în vecinătate. În acest context, trebuie subliniat faptul că multe vocalize ale animalelor se află într-o zonă de frecvenţă imperceptibilă pentru om.

Eutanasierea unor animale nu trebuie făcută în prezenţa altora, mai ales dacă sunt din aceeaşi specie. Dacă este posibil, nu trebuie omorât un animal într-o cameră unde sunt găzduite şi alte animale, mai ales dacă se foloseşte o metodă sângerândă de eutanasiere, precum decapitarea.

Eutanasierea impune în multe cazuri un control fizic asupra animalelor. Un control adecvat minimalizează durerea, suferinţa, teama şi anxietatea. Acest control depinde de mărimea animalului, de domesticire şi de metoda de eutanasiere. Un efect calmant asupra multor animale îl au mânuirea cu blândeţe, mângâierea şi vorbitul cu animalul în timpul procedurii. Pot fi necesare sedative sau medicamente imobilizatoare în cazurile în care capturarea şi imobilizarea pot cauza durere, anxietate sau lezarea animalului.

Persoana care execută eutanasierea este cea mai în măsură să cauzeze un minim de durere, teamă sau suferinţă în timpul sacrificării unui animal.

O metodă adecvată de sacrificare poate fi deosebit de dăunătoare animalului dacă este prost executată. Toate persoanele care practică eutanasierea trebuie să fie bine pregătite, să demonstreze profesionalism şi să acorde importanţă vieţii animalului.

După aplicarea metodei este necesară confirmarea morţii. Semne ale morţii sunt oprirea bătăilor inimii, a respiraţiei, absenţa reflexelor.

Moartea trebuie garantată prin exsanguinarea sau îndepărtarea inimii, distrugerea creierului, decapitarea, eviscerarea sau prezenţa morţii rigide.

Metodele de eutanasiere folosite în laboratoare cu animale se pot împărţi în fizice şi chimice. Redăm mai jos câţiva agenţi chimici recomandaţi.

Agenţi chimici recomandaţi pentru eutanasierea animalelor de laborator

Multe substanţe pot cauza moarte prin toxicitatea lor, dar numai câteva sunt recomandate pentru eutanasiere. Cele mai potrivite sunt anumite anestezice folosite în supradoză. În acest caz, anestezicul duce la inconştienţă urmată de moarte.

Anestezicele volatile precum halotanul, eufluranul, isofluranul şi metoxifluranul ar trebui folosite cu aparate speciale gazometrice, CO_2, care la concentraţii mari (80-100%) duc la stare de inconştinţă în câteva secunde. Anestezicele injectabile, în special barbituricele, precum pentobarbitalul sodic, sunt cele mai folosite şi cele mai potrivite pentru practicarea eutanasiei la animale. De 3 ori doza terapeutică de anestezic cauzează rapid inconştienţă şi moarte. Injectarea intravenoasă este calea cea mai rapidă şi mai exactă. Se mai poate folosi injectarea intraperitoneală la rozătoare mici, dar este necesară o perioadă de timp mai mare pentru a cauza moartea.

Administrarea intracardiacă sau intrapulmonară se poate indica doar la animale inconştiente, deoarece este dureroasă şi în cazul injectării intracardiace se obţine cu greu rezultatul dorit de la prima administrare.

Agentul T_{61} este un amestec de analgezic local, hipnotic şi un curarizant. Se administrează doar intravenos. Datorită prezenţei curarizantului, agentul T_{61} nu este permis în unele ţări, dar s-a dovedit că inconştienţa şi blocarea neuromusculară survin simultan la câini şi la iepuri. Cu toate acestea, înainte de administrarea agentului, animalul trebuie sedat, dacă este posibil (Vogel şi Vogel, 1998).

CAPITOLUL 9

EVALUAREA DURERII LA OM

Victor Diaconescu,
Dunărea G. Ionescu, Ostin C. Mungiu

9.1. Evaluarea durerii la voluntarii sănătoşi

9.1.1. Introducere

Durerea determină aproximativ 70 de milioane de consultaţii pe an în SUA, 50 de milioane în Franţa, 45 de milioane în Marea Britanie... Ca să tratezi, trebuie să evaluezi mai întâi corect durerea. La prima vedere pare simplu – întrebi pacientul : „Unde te doare, cât de tare te doare...? ". Din păcate nu este atât de uşor, pentru că nu întotdeauna există o relaţie directă între afectarea locală şi intensitatea durerii. De aceea trebuie „învăţat", trebuie aflat ce este durerea în ansamblul ei.

Analizarea durerii implică studii clinice. Dar durerea în aceste cazuri este datorată unui „stimul" de origine incertă de cele mai multe ori şi care nu poate fi controlat sau măsurat. De aceea, pentru înţelegerea fenomenului dureros se întreprind studii experimentale pe animale. Rezultatele obţinute sunt limitate de dificultatea cuantificării durerii resimţite de organismul animal, dar şi de diferenţele existente între specii. Aceste studii au o limitare determinată de problemele etice, iar finalitatea lor ar trebui să se regăsească în demonstrarea unui raport adecvat între suferinţă şi beneficiul studiului.

Din aceste motive, se impune încă un nivel de studiu asupra mecanismelor durerii, şi anume acela dedicat persoanelor „normale", fără durere, adică voluntarii. În cadrul acestor studii există un control precis al stimulării, sunt concepute tehnici exacte de măsurare a efectelor, tehnici ce devin tot mai sofisticate. Metodologia aplicată în ultimul tip de studiu include teste asemănătoare cu cele utilizate în unele studii pe animale. Dar investigaţia este deplasată şi spre psihofiziologie, prin întrepătrunderea factorului psihic. Aceste studii se efectuează după completarea studiilor pe alte specii, ce includ primatele. În final se coroborează datele obţinute cu elementele experienţei senzoriale relevate de fiinţele umane, la care s-a utilizat acelaşi tip de stimul. În acest fel, investigaţia are o dublă valoare : *teoretică*, prin acumularea de date referitoare la sistemele nociceptive, dar şi *practică*, prin strângerea de elemente fiziologice şi psihologice legate de eficienţa terapeutică a analgezicelor (Mungiu, 1999).

În cele mai multe studii, în practică, se administrează stimuli somatici controlaţi, măsurându-se răspunsul verbal, comportamental sau modificările fiziologice de homeostazie. În unele studii se apelează la memoria durerii ; altele au introduse clasificări descriptive ale durerii ce implică de fapt mai mult concepte create de senzaţia dureroasă decât clasificarea directă a senzaţiei dureroase. În urma acestor studii se fac adaptări specifice după metodele

Scanned with OKEN Scanner

utilizate în experimentare, adaptări utilizate apoi pentru măsurarea durerii în clinică. Multe dintre metode exagerează importanţa instrumentelor de măsurare. După Gracely, sunt cinci aspecte ce trebuie investigate prin studiile umane (Gracely, 1995):

1. utilizarea metodelor experimentale drept adjuvant în evaluarea durerii în clinică;
2. studierea variabilelor implicate în experienţa dureroasă, dar şi în raportarea durerii;
3. evaluarea mecanismelor de bază ale durerii, dar şi ale controlului durerii;
4. dezvoltarea elementelor determinării şi validării metodelor de măsurare;
5. determinarea eficienţei analgezice.

Studierea durerii experimentale implică două aspecte diferite:

- standardizarea activării sistemului nociceptiv;
- măsurarea răspunsurilor evocate.

Scopul final al cercetării experimentale aprofundate asupra durerii este de a obţine o mai bună înţelegere a mecanismelor implicate în detectarea, transmisia şi percepţia durerii în condiţii normale şi patologice. Urmarea firească a acestui scop este de a putea caracteriza mai bine durerea, precum şi de a o trata sau, mai curând, de a o preveni.

Metodele experimentale pot fi aplicate în laborator pentru studiile de bază (hiperexcitabilitatea centrală sau pentru screening preclinic asupra eficienţei medicamentului); dar ele pot fi efectuate şi în clinică, de exemplu pentru evaluarea pacienţilor cu disfuncţii senzoriale sau cu durere neurogenică. Avantajele metodelor experimentale pentru evaluarea sensibilităţii dureroase la persoane normale sau în condiţii patologice pot fi caracterizate astfel:

- tipul, intensitatea şi durata stimulării sunt controlate şi nu variază în timp;
- obţinerea de răspunsuri diferenţiate pentru diferite modalităţi de stimulare;
- răspunsurile psihofizice şi fiziologice pot fi determinate cantitativ şi comparate în timp;
- sensibilitatea dureroasă poate fi comparată cantitativ între diferite segmente normale sau afectate;
- pot fi studiate modele experimentale ale unor stări patologice – hiperalgezia, de exemplu.

Principalele dezavantaje ale metodelor experimentale sunt:

- tipul, intensitatea şi durata stimulării nu se suprapun aspectelor clinice ale durerii;
- la pacienţii sănătoşi, relevanţa clinică a impactului farmacologic prezintă posibilităţi limitate;
- nivelul de implicare psihologică este minim.

Fiind o percepţie multimodală, durerea nu este bine caracterizată ca reacţie la un singur stimul standardizat al unei singure modalităţi exprimate şi nu reprezintă doar o fracţie limitată din întreaga experienţă dureroasă. Fiind un complex cu multe date de intrare şi cu multe faţete ca simptomatologie, cantitatea de informaţii obţinută printr-un studiu experimental creşte exponenţial cu numărul de proceduri adăugate. Din acest motiv, studiile ce urmăresc doar un element nu pot ajunge decât la o concluzie limitată (Arendt-Nielsen, 1997). Studii sofisticate pot fi dezvoltate prin asocierea unor modalităţi diferite de stimulare, prin obţinerea de răspunsuri fiziologice, evaluând mecanismele centrale prin modulări fiziologice şi farmacologice. Selecţia inadecvată de tehnici de testare a determinat discreditarea cercetării experimentale a durerii pe o perioadă mare de timp. Desigur că există diferenţe între durerea determinată de un proces normal şi durerea controlată dintr-un studiu experimental; dar tehnicile experimentale sunt singura cale de legătură peste „prăpastia" dintre fundamental şi aplicativ.

Studiile precizează că femeile sunt mai sensibile la durerea indusă experimental şi cu risc mai mare de a acuza durere în clinică. Din concluziile studiilor vom selecta două mai importante:

Scanned with OKEN Scanner

a) răspunsul la durerea experimentală poate fi mai relevant în cazul femeilor decât în cazul bărbaţilor ;
b) studiul durerii experimentale ar trebui să includă evaluarea experienţelor dureroase anterioare şi după evaluarea durerii experimentale ; mai mult, ar trebui incluşi în astfel de studii şi subiecţi ce au avut experienţe dureroase anterioare importante din punct de vedere clinic (Filingim *et al.*, 1999).

Pentru măsurarea durerii experimentale la om sunt o serie de parametri mai des utilizaţi ca răspuns la durere (Sandu, 1996) : *pragul dureros, toleranţa la durere, ordinea sensibilităţii la durere* (diferenţa între toleranţă şi pragul durerii), *diferenţa limită* (intervalul cel mai mic, ca treaptă, ce poate fi stabilit în cursul producerii durerii), *doza de analgezic* necesară suprimării durerii.

9.1.1.1. Durerea cutanată

Studii asupra durerii cutanate au fost descrise din anul 1884 de către Goldscheider, apoi de von Frey (1896), care au arătat posibilitatea producerii durerii prin aplicarea unei stimulări specifice asupra pielii.

Inducerea durerii cutanate poate fi realizată prin diferite metode :

ELECTRICE
Transcutanat
Intracutanat

TERMICE
Căldură radiantă (lumină, infraroşii)
  termod de contact
Rece
  apă îngheţată
  termod de contact

MECANICE
Înţepare
Presiune
Strivire

CHIMICE
Capsaicin

Ulei de muştar

Stimularea electrică a fost introdusă de von Helmholtz în 1851. Este o tehnică nefiziologică, ce sare peste receptorii periferici şi depolarizează direct fibrele aferente. Percepţia durerii se însoţeşte de senzaţie tactilă din cauza activării concomitente a fibrelor groase mielinizate ale aferenţelor mecanosensibilităţii ce sunt activate la intensităţi reduse de stimulare.

Problema în cazul stimulării cutanate este reprezentată de răspândirea curentului la structurile adiacente şi de aceea se utilizează electrozi intracutanaţi. Tursky (1965) a imaginat un electrod ce-i poartă numele, pentru stimularea de suprafaţă, care restricţionează răspândirea curentului între un disc interior şi un inel ce-l înconjoară. Una dintre problemele ce apar în cursul stimulării electrice cutanate este menţinerea constantă a impedanţei cutanate. Din acest motiv se utilizează electrozi bipolari, al căror contact cutanat este realizat printr-un material îmbibat într-o soluţie salină. Acest sistem este în general utilizat pentru stimularea transcutanată a porţiunii senzitive a nervului peronier. În ultima perioadă se utilizează sisteme de stimulare electrică controlate de computer, pentru a beneficia de stimuli preprogramaţi cu diferite intensităţi, de durate diferite şi de frecvenţe variate.

Stimularea prin căldură prezintă dezavantajul evocării concomitente cu durerea a senzaţiilor de atingere şi de presiune. Primele încercări de a introduce căldura ca stimul evocator al durerii au fost realizate în jurul anului 1884 de către Goldscheider (Goldscheider, 1884). Mai târziu, Alrutz şi apoi Hardy, Wolff şi Goodell au introdus încălzirea radiantă

care evită atingerea tegumentară, utilizând focalizarea unui fascicol luminos (Alrutz, 1897 ; Hardy, Wolff şi Goodell, 1940). Metoda avea inconvenientele ei, ca urmare a reflectărilor de pe piele a unora dintre radiaţiile luminoase de anumite lungimi de undă. Au fost introduse filtre pentru a combate aceste probleme, ajungându-se la utilizarea laserului prin anii '70 (Mor şi Carmon, 1975). Actualmente se utilizează diferite tipuri de sisteme laser pentru stimulare cutanată sau mucoasă (Cervero, 1995). Stimularea indusă de laser este de tip pulsator cu durată mică (20-200 ms) şi determină o durere distinctă de înţepătură, care după stimulări de intensitate mare este urmată de o durere de tip arsură.

Trebuie ţinut cont de particularităţile receptorilor cutanaţi pentru a înţelege rezultatele diferitelor tipuri de stimulare prin căldură. Se consideră trei clase principale de nociceptori : tip I Aδ pentru stimulare mecanică şi căldură, tip C pentru stimulare mecanică şi căldură şi tip II Aδ pentru stimulare mecanică şi căldură. Nociceptorii de tip I prezintă o latenţă de câteva secunde după stimularea de intensitate mare şi de lungă durată, cu creştere lentă a răspunsului (Meyer şi Campbell, 1981). Stimularea rapidă termică tegumentară cu laser produce activarea nociceptorilor de tip II, dar şi o activare parţială a receptorilor la cald – fibrele C (Treede şi Bromm, 1991). Este important fenomenul care apare şi care trebuie supravegheat pe timpul stimulării laser, datorită scăderii nivelului-prag pe măsura creşterii temperaturii cutanate, dar şi concomitent cu reducerea grosimii pielii (Arendt-Nielsen, 1988).

Au fost dezvoltate sisteme numite termode care prezintă avantajul evaluării durerii cu un sistem unic pentru rece şi cald (Lindblom, 1994). Sistemele actuale au eliminat una dintre problemele primelor sisteme, la care modificările de temperatură se făceau lent (1-2 °C/s) ; sistemele noi prezintă o creştere de temperatură de 30 °C/s, în funcţie de intensitatea curentului electric ce trece printr-o folie de încălzire, şi o reducere a temperaturii de 15 °C/s, datorită unor folii lipite de un sistem Peltier care produce o răcire activă. Această tehnică este aplicabilă studierii diferenţiate a efectelor unor medicamente, precum şi ale unor tehnici anestezice (Brennum *et al.*, 1994). Cu aceste sisteme apare din nou chestiunea atingerii pielii, fenomen ce poate pune probleme în situaţia pacienţilor cu alodinie.

Producerea durerii prin stimul rece se face ca urmare a imersiei mâinii în apă cu gheaţă (numit testul presor la rece), pentru determinarea reacţiilor vasomotorii. Se utilizează gheaţă sfărâmată în apă ce atinge 0-2 °C şi care este circulată, pentru evitarea încălzirii locale în apropierea mâinii. Metoda este utilizată pentru testarea eficienţei medicamentoase (Wolff, 1984). Durerea este verificată şi se determină scorul intensităţii, se calculează momentul apariţiei, amplitudinea raportului latenţă – scor, precum şi aria aflată sub curba scorului obţinut cu scala vizuală analoagă a durerii (SAD) (Poulsen *et al.*, 1995).

Stimularea mecanică a utilizat iniţial fire de păr de cal cu diametre diferite ; actualmente sunt utilizate fire de nylon, ce pot fi eventual ataşate de un sistem solenoid vibrator (Bromm şi Scharein, 1982). Mai recent, din 1991, se folosesc instrumente care utilizează proiectile ce produc durere în funcţie de viteza cu care sunt aruncate asupra zonei de impact (Kohlloffel *et al.*, 1991).

Stimularea durerii prin presiune nu este adecvată producerii durerii cutanate, dar poate fi utilizată pentru evaluarea sensibilităţii fasciilor, muşchilor şi articulaţiilor (Atkins *et al.*, 1992). Pragul durerii la presiune variază mult între regiuni, ceea ce necesită studii metodologice pentru fiecare regiune examinată. Este important de monitorizat viteza de aplicare a presiunii, presiunea maximă produsă, acestea fiind elementele esenţiale care trebuie să fie predefinite şi controlate.

O aplicaţie majoră pentru testarea senzorială diferenţiată este utilizată pentru caracterizarea deficitelor senzoriale la pacienţii cu tulburări neurogenice care implică hipo-/hiperalgezia ; aceste teste asigură noi posibilităţi de a evalua şi îndrepta tratamente noi, cum ar fi tratarea neuropatiilor (Boivie *et al.*, 1994).

Scanned with OKEN Scanner

În toate situaţiile de stimulare, zona activată creşte o dată cu mărirea intensităţii stimulului. Această recrutare spaţială de fibre aferente apare la stimularea electrică şi mecanică şi este importantă pentru că sumarea spaţială va creşte dacă intensitatea stimulării creşte. Pentru stimularea termică, durata totală a stimulării peste nivelul nociceptiv creşte pe măsura creşterii intensităţii de stimulare. Timpul de activare a receptorului depăşeşte timpul de stimulare, datorită capacităţii termice tisulare. Astfel, sumarea temporală creşte cu mărirea intensităţii de stimulare. Influenţa mecanismelor centrale de integrare asupra măririi intensităţii stimulării ar trebui luată în considerare când se studiază funcţiile de tip stimulare – răspuns (Arendt-Nielsen, 1997). Există multe tehnici cantitative pentru stimularea cutanată, dar nu există o metodă care să stimuleze selectiv nociceptorii. Din acest motiv, ar trebui pus la punct un set de teste senzoriale care să aibă la bază tehnici diferite de stimulare, pentru că diverse modalităţi de stimulare activează diferite căi aferente periferice şi apoi centrale care pot crea confuzii atunci când se trag concluzii pe baza unei singure metode de stimulare.

9.1.1.1.1. Determinarea pragului şi toleranţei la durere

Studiile de început s-au desfăşurat cu voluntari fără dureri, căutând identificarea pragului durerii, definit drept *nivelul minim de stimulare la care subiectul raportează apariţia durerii.*

În timp, s-a considerat necesar a se include şi conceptul de toleranţă la durere, definit drept *durata de suportare în timp a unui stimul dureros continuu sau intensitatea maximă tolerabilă a unui stimul.*

Aceşti parametri sunt relativ simplu de determinat datorită facilităţii de utilizare a metodei, iar răspunsul este exprimat în unităţi fizice de intensitate a stimulului sau în unităţi de timp, eliminând subiectivitatea scalei psihologice a durerii (pentru evaluarea funcţiei senzoriale, în clinică se utilizează şi astăzi aceste metode). Metodele au limite care sunt precizate ca fiind determinate de faptul că sunt măsurători unice, legate de timp sau de creşterea intensităţii stimulării. Astfel, există posibilitatea influenţării subiectului de a raporta precoce sau tardiv senzaţia şi la o intensitate mai mică sau mai mare. Pe de altă parte, pragul durerii este nivelul inferior senzorial, iar modificarea sa nu schimbă implicit nivelul senzorial supraliminal (de exemplu, hiperpatia, ce reprezintă creşterea pragului, însoţită de creşterea sensibilităţii supraliminale).

Conform Classification of Chronic Pain din 1994, editată de IASP, *pragul dureros este ultima senzaţie dureroasă pe care un subiect o recunoaşte.* Aceasta ar reprezenta **pragul real**, definit prin experienţa dureroasă a pacientului.

Pragul variază între persoane, cu un prag mai crescut cu 50% pentru bărbaţi faţă de femei (Sandu, 1995), ca urmare a consistenţei diferite a pielii, densităţii diferite a receptorilor şi căilor aferente.

Unii autori arată că toleranţa nu are legătură cu intensitatea senzorială, fiind legată doar de factori separaţi de obişnuinţă (Wolff, 1971 ; Timmermans şi Sternbach, 1974).

Evoluţia metodelor de măsurare, de la cele simple de prag şi toleranţă, a fost repartizată în trei categorii :

- metode ce privesc durerea ca având o singură dimensiune şi care-i evaluează nivelul de la pragul dureros la nivelul durerii intense ;
- apariţia din dimensiunea unică a durerii a două laturi : una de intensitate senzorială şi cealaltă, hedonică, a neplăcerii ;
- evaluarea multidimensională a diferitelor faţete atribuite senzaţiei dureroase, ce includ intensitatea, calitatea şi adversitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Durerea considerată unidimensională

Multe dintre metode au abordat durerea sub unghiul unei dimensiuni unice, care variază doar în magnitudine, paralela fiind făcută cu variaţia sunetului determinată de un amplificator. Nivelul durerii a fost determinat atât prin metode sofisticate ce măsoară pragul dureros, cât şi prin scale clasice indirecte, dar şi psihofiziologice directe. Sunt utilizate şi metode noi, dezvoltate specific pentru evaluarea durerii, prin aplicarea elementelor noi preluate din măsurătorile subiective.

Pragul durerii

Pentru orice tip de stimulare (de exemplu, căldură, apăsare, stimulare electrică), creşterea treptată a intensităţii stimulării duce la detectarea iniţială a unei senzaţii nedureroase (prag de detectare), urmată de un tip de senzaţie predureroasă şi apoi un nivel la care senzaţia predureroasă devine dureroasă (pragul durerii). Pentru detectarea lui s-au utilizat mai multe metode:

- Metoda clasică a Limitelor (Engen, 1971) (cu utilizarea stimulării ascendente şi descendente);
- Metoda Reglării (în care subiectul reglează intensitatea stimulului);
- Metoda Stimulării Constante (în care stimulii sunt fixaţi şi eliberaţi repetat într-o secvenţă aleasă).

Important de reţinut este faptul că pentru fiecare metodă, intensitatea specifică a stimulării este o aproximaţie datorată următoarelor cauze:

- pragul durerii nu este un element distinct, ci mai degrabă un element de probabilitate; probabilitatea de atingere a pragului creşte în funcţie de intensitatea de stimulare, iar funcţia de probabilitate este evaluată direct prin Metoda Stimulării Constante;
- criteriul subiectiv utilizat pentru a eticheta drept durere o senzaţie specifică variază la nivel individual, ca şi între indivizi (Gracely, 1995).

Există variaţii în aplicarea metodologiei de măsurare a pragului, pornind de la metodele simple la cele complexe. Se fac şi măsurători legate de stimulii nedureroşi în sine (sensibilitatea senzorială, reacţia musculară), care au de fapt legătură cu durerea.

Cele mai simple utilizează Metoda Limitelor modificată, precum metoda Marstock, prezentată de Fruhstorfer în 1976 (Fruhstorfer *et al.*, 1976). În această metodă, un stimul termic este aplicat într-o zonă neutră şi este crescut sau scăzut, iar subiecţii indică detectarea pragului de frig sau cald, apoi a pragului dureros, determinat de frig sau fierbinte, prin utilizarea unui buton ce determină fie reîntoarcerea intensităţii stimulului la nivelul de bază, fie direcţionarea stimulului în sens opus. Această metodă este prezentată ca fiind adecvată analizării durerii neuropate, ce prezintă modificări importante ale pragului dureros, deşi ca metodă nu are un control psihofiziologic.

Într-un studiu din 1998 legat de Metoda Limitelor, cu forma ascendentă pentru determinarea pragului dureros la presiune, se arată că pragul poate fi supus influenţării prin această metodă. Protocolul obişnuit, în care examinatorul monitorizează nivelul de presiune din timpul măsurătorii pentru a controla forţa aplicată, poate fi un mecanism de influenţare a valorilor obţinute (Ohrbach *et al.*, 1998).

Deosebit de această metodă, se utilizează modele complexe de evaluare a comportamentului la durere (Gracely, 1995):

– *Teoria deciziei senzoriale (SDT)*, utilizată pentru analiza pragului dureros, dar şi pentru clasificarea senzaţiilor determinate de stimuli supraliminali. Această metodă implică doi parametri:

1. parametrul r (sau criteriul de răspuns) – este o măsură directă a elementului subiectiv utilizat pentru a indica durerea (criteriul poate fi stoic, ceea ce va duce la semnalarea senzaţiei clar dureroase, sau doar când este mai mare);
2. parametrul d sau criteriul de evaluare a discriminării (capacitatea de a distinge senzaţia dureroasă după două stimulări).

Dar acest ultim criteriu este controversat (Clark şi Yang, 1983; Chapman, 1977; Rollman, 1977), fiind influenţat de variabilitatea senzorială, precum şi de variabilitatea alegerii termenilor în descrierea senzaţiilor. Autorii susţin că o modificare în discriminarea senzaţiilor nu indică implicit analgezie, deşi o discriminare nemodificată reprezintă o lipsă de modificare a sensibilităţii dureroase (Clark şi Clark, 1980).

– *Procedeul dozării stimulului* (sau procedura în trepte „sus-jos") reprezintă modificarea metodelor (a III-a aplicare) de evaluare a pragului durerii.

Aceste metode descrise urmăresc interactiv pragul; un răspuns pozitiv determină reducerea intensităţii stimulului următor, în timp ce un răspuns negativ va determina o creştere a intensităţii stimulului următor.

Aceste metode sunt considerate ca fiind *dependente de stimul*, pentru că variabila dependentă este o mărime a intensităţii stimulului sau a timpului, corespunzând unui răspuns fix al pragului dureros.

În ceea ce priveşte toleranţa la durere, un studiu din 1997 arată că un grup de subiecţi ce au primit o informare indirectă ca „pretratament", de acceptare a durerii testate cu un algometru, au avut o toleranţă mai mare la durere (Neumann *et al.*, 1997).

9.1.1.2. Evaluarea durerii cutanate

Metodele de evaluare sunt bazate pe tehnici psihofiziologice, electrofiziologice şi de imagistică (tabelul 1). De fapt, aceste tehnici se aplică şi pentru durerea musculară şi viscerală.

Determinările psihofiziologice pot fi clasificate cu greu în metode dependente de stimulare şi altele dependente de răspuns (Chapman *et al.*, 1985; Gracely, 1995).

Tabelul 1. *Tehnici utilizate pentru evaluarea durerii experimentale cutanate*

Reacţii autonome	**Electrofiziologice**
Tensiunea arterială	EEG
Frecvenţa cardiacă	Potenţiale evocate
Temperatură/flux sanguin-laser doppler	Reflex mandibular
Rezistenţa tegumentară	Microneurografia
Testare Psihofiziologică	**Imagistică**
Scala vizuală a durerii	Tomografia prin emisie de pozitroni (TEP)
Detectarea durerii şi a pragului de toleranţă	Imagini de rezonanţă magnetică funcţionale
Chestionarul durerii McGill	Tomografia computerizată a emisiei unice de foton

Scanned with OKEN Scanner

În categoria reacţiilor autonome poate fi inclus şi *Răspunsul fazic de dilatare pupilar (RFDP)*, metodă de evaluare neintrodusă încă între metodele clasice pentru evaluarea durerii, dar care pare să fie o metodă promiţătoare, motiv pentru care dăm câteva date asupra ei. În cele mai multe studii psihofiziologice, a fost determinată mărimea pupilară şi au fost urmărite modificările fazice ale ei. În 1995, a fost descrisă modificarea mărimii în repaus a pupilei în timpul stimulării dureroase prin presiune tonică la nivelul degetului, la voluntari sănătoşi (Ellermeier şi Westphal, 1995). Dar studiile psihofiziologice arată că, uneori, rezolvarea unor probleme matematice determină RFDP. Oboseala, starea de trezire, ritmul circadian, toate sunt însoţite de modificări ale mărimii pupilare. Aceste aspecte sugerează necesitatea studierii modificărilor fazice pupilare şi identificarea factorilor ce ar putea interfera cu durerea în influenţarea RFDP. Pentru studiul durerii, RFDP reprezintă o creştere rapidă a diametrului pupilar legată de o stimulare dureroasă de scurtă durată. Se efectuează o pupilometrie continuă cu infraroşii şi o analiză computerizată a datelor înregistrate.

Autorii prezintă o serie de date – rezultate din studiul lor – extrem de interesante, dacă ţinem cont şi de teoria neuromatrixului:

a) RFDP poate reflecta activarea hipotalamică, deci contribuţia sistemului limbic la durere;
b) RFDP poate indica şi existenţa unui proces cognitiv, precum atenţia, care contribuie la durere (Chapman *et al.*, 1997). Ţinând cont de faptul că elementele emoţionale şi cognitive (procese la nivel limbic) sunt legate de experienţa umană şi de memorie, studierea RFDP oferă posibilităţi mari de evaluare globală a includerii durerii în activitatea neuromatrixului (Melzack, 1999).

Metodele dependente de stimulare se bazează pe reglarea intensităţii stimulării până la obţinerea unui răspuns predefinit, adică până la atingerea unui prag. Intensitatea stimulării necesare atingerii pragului este măsurată în unităţi fizice, pentru a se evita utilizarea scalelor. Funcţiile stimul – răspuns oferă mai multe informaţii decât determinarea pragului, pentru că răspunsurile supraliminale pot fi deduse din datele obţinute.

Metodele dependente de răspuns sunt construite după o serie de intensităţi de stimulare precizate, făcându-se un scor pentru fiecare stimulare. Scorul poate fi rezultatul evaluării ei după o scală vizuală analoagă, scală verbală descriptorie, fiind o estimare de mărime sau o modalitate de comparare.

În cazul unor sindroame dureroase, metodele psihofizice oferă o testare suficient de precisă pentru nivelul supraliminar şi sunt necesare pentru caracterizarea cât mai completă a funcţiei somatosenzitive la acest tip de pacienţi. Utilizarea scalelor este folosită pentru a măsura intensitatea resimţită, dar şi pentru determinarea funcţiei psihofizice. Doar evaluarea nivelului-prag nu permite prognosticarea nivelului la care stimuli normali, nedureroşi, de tip cald sau rece, vor determina senzaţii foarte neplăcute.

În cadrul testelor psihofizice este încadrată şi Testarea Senzorială Cantitativă a tulburărilor somatosenzoriale, concepută pentru a îmbunătăţi diagnosticul diferenţial şi tratamentul sindroamelor dureroase cronice. Această metodă determină pragul de percepţie absolut sau evaluează pragul de identificare. Pragul de identificare asigură un suport diagnostic adiţional pentru că permite evaluarea calităţii senzaţiei evocate, care poate fi distorsionată. După cum precizează autorii, metoda ajută la distingerea proceselor inductoare de durere care răspund la diferite tipuri de tratament (Boivie, 1994). Pentru asigurarea comparabilităţii, a fost utilizat principiul etalon al gradării pe o scală (Berglund, 1991), ce implică estimarea mărimii intensităţii percepute la stimularea termală în zona tegumentară afectată de durere, dar şi la nivelul a două zone tegumentare sănătoase. Echivalarea scalelor a fost obţinută la nivelul aceluiaşi subiect, dar şi între subiecţi, cu diferite ocazii de testare, prin alăturarea

gradărilor obţinute la nivelul suprafeţei tegumentare dureroase sau a suprafeţei tegumentare controlaterale cu suprafaţa tegumentară a policelui, utilizată ca suprafaţă de referinţă. Astfel, contextul experimental va fi bine controlat chiar dacă se determină la nivelul unor suprafeţe diferite ale corpului, evitându-se efectul mărimii. Funcţia psihofizică a suprafeţei policelui a fost determinată la toţi subiecţii şi apoi a fost utilizată pentru transformare în scală etalon (Berglund *et al.*, 1997).

9.1.1.2.1. Evaluarea senzaţiei dureroase supraliminale

Cuprinde metode considerate a fi *dependente de răspuns* şi în cadrul lor se eliberează o serie de stimuli variabili, discreţi, de intensitate fixă, randomizaţi, variabila fiind răspunsul subiectiv.

Metodele utilizate presupun că subiecţii cuantifică senzaţia evocată pe o scală psihologică a mărimii dureroase. Metodele variază prin tipul de răspuns, dar şi prin analiza răspunsurilor. Răspunsurile sunt evaluate cu : *scale numerice (1-10), verbale (uşoară, moderată, severă), scala vizuală analoagă (VAS), dar şi prin tehnici psihofiziologice* de estimare a mărimii şi *modalităţi de compatibilitate.*

Scalele simple, cum este cea în patru puncte (absenţa durerii, uşoară, moderată şi severă) sau scala numerică comună (1-10), pot fi utilizate în mai multe feluri. Cea mai simplă, The Method of Equal Appearing Intervals, evaluează *categoriile verbale, integrate succesiv, sau poate utiliza direct categorii numerice* (Engen, 1971).

Altă metodă mai complexă, Method of Successive Categories, încearcă să determine valori pentru categorii specifice, în funcţie de proporţia răspunsurilor pentru fiecare nivel al intensităţii de stimulare (Thurstone, 1959).

The Visual Analogue Scale (VAS) apare ca o linie de 10 cm având la 0 – „fără durere", iar la capătul opus, 10 – „cea mai intensă durere imaginabilă". Subiecţii indică mărimea durerii resimţite, arătând locul evaluării lor, pe linie. Simplitatea înţelegerii, utilizării şi obţinerii scorului a contribuit la popularitatea metodei, care este utilizată în majoritatea evaluărilor (Joyce *et al.*, 1975).

VAS şi scalele de categorii au fost comparate în termeni de sensibilitate, de distribuţie a răspunsurilor şi de preferinţă. Rezultatele apar echivoce. VAS este considerată superioară, fiind mai sensibilă decât scala categoriilor (Joyce *et al.*, 1975), iar alţii o consideră inferioară. În alte studii metodele sunt considerate bune, prezentând rezultate echivalente (Harms-Ringdahl *et al.*, 1986).

Fiind utilizate pentru măsurători impuse cu scopuri fixe, aceste scale asigură elemente limitate şi când sunt folosite în descrierea de stimuli dureroşi, subiecţii având tendinţa de a răspunde în aşa fel încât rezultatele să acopere toată aria de răspunsuri posibile. În cazuri extreme, această tendinţă duce la rezultate identice pentru orice set de stimuli. Astfel, sensibilitatea scalei se reduce la o tehnică de control al durerii, pentru că subiecţii ar folosi aceleaşi răspunsuri înainte şi după manipulare. Cu toate limitările teoretice, scala VAS a fost utilizată cu succes pentru determinarea intensităţii senzoriale şi a senzaţiilor neplăcute ale durerii experimentale, precum şi pentru evaluarea mecanismelor, dar şi a eficienţei intervenţiilor farmacologice şi nefarmacologice (Gracely, 1995 ; Gracely, 1984). Utilizarea unor scale mai lungi, cu instrucţiuni specifice, elimină multe din problemele acestor scale (Price, 1988).

Există o serie de scale combinate. Acestea pot conţine asocierea între o scală numerică 0-10 cu adjective descriptive, pentru 0 corespunzând „absenţa durerii", iar pentru 10 – „cea mai mare durere" (Borg, 1982) ; a fost creată şi o scală VAS combinată cu scala verbală, calitativă.

O serie de scale noi psihofiziologice par să evite multe dintre problemele amintite ; un astfel de exemplu este Method of Magnitude Estimation (ME). Pe această scală, subiecţii descriu mărimea senzaţiei evocate de primul stimul printr-un număr şi apoi evaluează

Scanned with OKEN Scanner

numerele pentru stimulii următori, în funcţie de prima evaluare (Engen, 1971). Dacă a doua senzaţie pare de două ori mai mare faţă de prima, numărul dat este de două ori mai mare decât prima evaluare. Primul număr poate fi arbitrar sau fix (standard), iar valoarea primului răspuns poate fi arbitrară sau fixă (modulul). Aceasta ar duce teoretic la o scară de raportare cu un punct 0 real, ce ar permite o afirmaţie multiplicativă de tipul: „durerea este 1/3 din aceea resimţită înainte de administrarea analgeziei". Price a arătat că scala VAS poate asigura măsurători ale raportului de nivel, iar ME a fost utilizată pentru a evalua senzaţia crescândă de durere, dar şi senzaţiile evocate de stimulii discreţi prezenţi în secvenţele prestabilite (Price, 1988; Fernandes de Lima *et al.*, 1982).

ME este acum considerată ca făcând parte dintr-o clasă mai mare de tehnici de raportare directă, numită Cross-Modality Matching (CMM). Cu această tehnică, subiecţii utilizează orice aspect ajustabil, precum lungimea liniei, durata de tonalitate sau de luminozitate (strălucire) a luminii, pentru a indica modificarea de mărime percepută pentru elementul cercetat (Duncan *et al.*, 1988).

În 1988, Duncan a utilizat o procedură de tip CMM, dar indirectă, numită Magnitude Matching, pentru a măsura diferenţele de grup în percepţia durerii (Duncan *et al.*, 1988). Altă variantă a fost utilizată pentru a cuantifica descrierile verbale folosite în măsurarea durerii (Tursky, 1976; Gracely *et al.*, 1978[1]; Gracely *et al.*, 1978). Această metodă conţine 12 categorii utilizate în general la scalele de categorii, adesea într-o ordine stabilită. Subiecţii aleg descrierile ce definesc cel mai bine senzaţia lor, iar numărul prezentat anterior este utilizat pentru analiză. Aceste scale creează funcţii psihofiziologice similare celor obţinute prin metode CMM. Fiecare analiză este legată de un standard descriptiv subiectiv, asigurând o scală absolută pentru măsurătoare ce ar putea creşte validitatea comparaţiilor intergrupe.

Aceste metode au fost utilizate pentru a evalua acţiunea analgezică a opioizilor şi a agenţilor neopioizi, precum N_2O (protoxidul de azot) şi amitriptilina, în laborator, dar şi în clinică (Heft *et al.*, 1978; Kaufinan *et al.*, 1992).

Descrierile verbale permit alegerea răspunsului, ceea ce presupune o oarecare capacitate cognitivă a subiectului. Poate fi dificil pentru subiect, dar minimalizează posibila lui influenţare (încercarea de a răspândi răspunsurile de-a lungul unei scale, aşa cum se întâmplă cu scalele spaţiale).

Alte scale folosesc metode de determinare supraliminale, prezentând o combinare de scale verbale şi vizuale, în tipuri grafice, ce aranjează elementele de descriere în localizări corespunzătoare, pe o direcţie cu descriere analoagă (Gracely, 1991; Heft şi Parker, 1984).

Au fost şi aplicări de metode mai sofisticate de investigare a durerii, *măsurarea funcţională şi măsurarea conjunctă*, ce necesită un răspuns unic la o sumare integrată de doi sau mai mulţi stimuli. Aceşti stimuli pot fi toţi dureroşi, sau subiecţii pot răspunde la o combinaţie de durere evocată de stimularea somatosenzorială şi durerea implicată de o descriere verbală (Heft şi Parker, 1984; Jones, 1980; Gracely şi Wolskee, 1983).

Aceste metode de integrare a stimulului asigură mai multă informaţie decât cea disponibilă în cadrul unei metode de tip stimul unic – răspuns unic. Acestea evaluează simultan mărimi subiective şi, în plus, apreciază abilitatea fiecărui individ de a efectua o sarcină de evaluare pe o scală (Gracely, 1995).

9.1.1.2.1.1. Scale pentru senzaţiile dureroase supraliminale – metode dependente de stimul

Aceste metode pot fi definite ca proceduri ce utilizează o determinare fizică, pentru măsurători dependente de stimul (deşi utilizate pentru măsurarea pragului, au fost adaptate pentru evaluarea senzaţiei dureroase supraliminale). A fost creat un program de calculator,

Scanned with OKEN Scanner

cu acţiune interactivă, care să modifice continuu intensitatea stimulului, astfel încât acesta să determine senzaţii dureroase ce pot fi definite ca „intens" – „moderat" sau „uşor" – „moderat". Programul are variante pornind de la regula treptelor (Gracely şi Wolskee, 1983) sau de la estimările de probabilitate (Duncan *et al.*, 1992). Metodele prezintă avantajul egalizării nivelului psihologic al senzaţiilor determinate de stimul, pentru că asigură stimuli similari pentru subiecţi. Pe de altă parte, răspunsul este exprimat în intensitatea de stimulare, eliminând presupunerile referitoare la mărimea psihologică, dar permite compararea efectelor obţinute de diferite experimente, precum şi urmărirea efectului analgezicelor. Aceste metode înlătură neajunsul determinat de răspunsurile ce încearcă să acopere toată scala, dar nu rezolvă un alt aspect, cel determinat de măsurarea tuturor dimensiunilor relevante ale experienţei dureroase (Gracely, 1995).

9.1.1.2.1.1.1. Aprecierea bidimensională

Durerea este o senzaţie somatică, dar produce şi un sentiment puternic. Ambele determină ca reacţie acţiuni care să minimalizeze vătămarea corporală, dar şi să ajute vindecarea (Wall, 1979). Măsurarea doar a amplitudinii durerii încurcă şi creează chiar confuzie, pentru că nu se cunoaşte înţelesul real al mărimii durerii sau al modificărilor ei. Această confuzie ar putea fi redusă prin utilizarea de scale ce dezvoltă întrebări de tipul:

- Cât de mare este senzaţia dureroasă pe care o resimţiţi?
- Cât de mult vă deranjează senzaţia pe care o simţiţi?

Sensibilitatea chimică, precum şi cea termică pot fi caracterizate de intensitatea senzorială şi de nivelul trăirii. Studierea acestor aspecte a demonstrat o serie de funcţii psihofiziologice diferite pentru scalele intensităţii senzoriale şi scalele de „plăcere – neplăcere" (hedonice). Mai mult, modificarea unor parametri interni (temperatură centrală, foame) schimbă răspunsul hedonic, fără a altera capacitatea de analiză a intensităţii senzoriale (Gracely *et al.*, 1978[1]).

Utilizarea unor scale ce măsoară intensitatea şi elementele de hedonism a determinat existenţa a trei clase de evaluare a durerii.

Prima clasă utilizează scale diferite pentru a măsura cele două dimensiuni, precizând că informarea anterioară asupra durerii postoperatorii scade senzaţia de neplăcere, dar nu şi nivelul de apreciere a durerii postoperatorii (Hardy *et al.*, 1940). Acest aspect poate fi real, dar metodele confundă diferitele dimensiuni cu tipul de scală, rezultatele putându-se datora astfel variabilităţii metodei şi nu unui efect de diferenţiere a dimensiunii durerii (Talbot *et al.*, 1991).

A doua clasă stabileşte valorile mărimii pentru descrierile verbale ale intensităţii senzoriale şi neplăcerii utilizând valorile numerice pentru a cuantifica alternativele prezentate de fiecare individ (Duncan *et al.*, 1988; Gracely, 1978[2]). Autorii acestor scale verbale au prezis o serie de avantaje ce includ reducerea posibilităţilor de influenţare şi legarea fiecărei aprecieri de un standard subiectiv.

Autorii precizează că, diferit de sensibilitatea chimică, termică, dimensiunea hedonică a durerii este univalentă, neplăcerea crescând monoton cu intensitatea senzorială. Din acest motiv, poate fi mai dificilă obţinerea unei diferenţieri între intensitate şi neplăcerea senzaţiilor dureroase.

Utilizarea unui limbaj specific în anumite situaţii ar facilita diferenţierea dimensiunilor.

Utilitatea şi validitatea scalelor cu descrieri verbale a fost demonstrată în multe studii (Duncan *et al.*, 1989; Gracely, 1991[1]) şi s-a precizat concordanţa cu studii ce utilizau metodele fizice de evaluare. Astfel, modificarea conductanţei pielii la schimbarea intensităţii stimulării sau la efectul neplăcut determinat de un zgomot de 100 dB a coincis în gradarea pe scală (Jamner şi Tursky, 1987).

Scanned with OKEN Scanner

A treia clasă utiliza scala VAS pentru a evalua intensitatea durerii şi neplăcerea. Mai multe studii au sugerat că subiectul care primeşte o combinaţie de instrucţiuni, precum şi inscripţionare pe o scală analoagă de tipul : „cea mai intensă senzaţie dureroasă imaginabilă", „cel mai neplăcut sentiment imaginabil" poate diferenţia intensitatea de neplăcere. Aceasta sugerează că o complexitate crescută a metodelor verbale nu este necesară, iar problemele metodelor verbale determinate de utilizarea multor nuanţe pot fi evitate folosind Scalele Vizuale Analoage. Pe de altă parte, studiile care au comparat direct scalele verbale şi VAS au ajuns la concluzia că metodele verbale au o putere discriminativă mai mare (Duncan *et al.*, 1988 ; Gracely, 1979).

Există o controversă legată de evaluarea determinată de VAS, dacă valorile prezentate de ea sunt date sub formă de raport sau cifre ordinale. Studiul din 1999 precizează că după evaluările autorilor, VAS este o scală liniară (Myles *et al.*, 1999).

Aspectul nesenzorial al fenomenului dureros a primit mai multe denumiri : componentă emoţională, de reacţie, afectivă, evaluativă, dar s-au utilizat şi alţi termeni pentru definirea lor, precum afectare, disconfort, suferinţă. Acest aspect nu este stabilit definitiv şi se propune separarea într-o componentă imediată de neplăcere, ca şi în cazul altor senzaţii, alături de o componentă afectivă secundară ce include sentimente şi emoţii negative determinate de informaţiile cognitive (Price şi Barber, 1987 ; Wade *et al.*, 1990).

Un studiu din 1994 a comparat o scală numerică cu varianta mecanică a VAS (M-VAS). S-au efectuat măsurători separate ale senzaţiei dureroase experimentale şi de neplăcere a durerii. Au fost utilizaţi stimuli termici. Concluzia autorilor este că M-VAS are proprietăţi de raportare şi uşor de aplicat, fiind o tehnică bună pentru evaluările clinice şi experimentale (Price *et al.*, 1994).

9.1.1.2.1.1.2. Aprecierea multidimensională a durerii

Durerea poate fi profundă sau superficială, cum ar fi o pişcătură, arsură, sfărâmare, înţepătură sau împuşcătură. Aceste aspecte ale experienţei dureroase sunt evaluate la individul normal prin trei tipuri de studii :

1. evaluarea multidimensională a senzaţiei dureroase produse experimental pentru a determina dimensiunile scalei ;
2. evaluarea multidimensională a termenilor descriptivi verbali pentru a verifica structura unei scale existente ;
3. utilizarea scalelor existente pentru a evalua senzaţiile dureroase produse experimental.

Pentru primul tip, un exemplu este dat de scalele multidimensionale ale senzaţiilor evocate de stimularea electrică sau termică (Clark *et al.*, 1986). Analiza similitudinilor în 10 puncte ale senzaţiilor evocate de toţi stimulii pereche posibili ar putea fi determinată în două dimensiuni. Dimensiunea predominantă a fost legată de intensitatea senzorială, în timp ce dimensiunea secundară pare legată de senzaţiile produse de un stimul dureros intens (Clark *et al.*, 1986 ; Janal *et al.*, 1991).

Un test care iniţial se utiliza în psihiatrie pentru aprecierea multiplelor aspecte ale personalităţii a fost adaptat apoi pentru evaluarea durerii. Este vorba de *Minessotta Multiphasis Personality Inventory (MMPY)*, ce cuprinde aproximativ 550 de întrebări care explorează starea psihică şi somatică şi comportamentul social. Este destul de greoaie şi se utilizează mai rar, doar pentru analiza durerilor cronice (Gracely, 1995 ; Stamatoiu şi Stamatoiu, 1997).

Pentru al doilea tip sunt studii ce au examinat structura Chestionarului McGill asupra Durerii (CMD-MPQ). Acesta este instrumentul multidimensional cel mai larg utilizat. Chestionarul a fost dezvoltat după un studiu de Melzack şi Torgerson (1971), în care un

număr mare de descrieri ale durerii au fost clasificate în 20 de categorii ce descriu calităţile senzoriale, afective, precum şi partea de evaluare. Sunt 78 de elemente de descriere, iar la fiecare categorie sunt între două şi şase elemente descriptive. Studiile următoare au reluat metoda sau au creat o structură derivată utilizând metodele scalei multidimensionale (Boureau şi Paquette, 1988 ; Kwilosz *et al.*, 1983). Rezultatele acestor experimente confirmă cele două dimensiuni ale intensităţii senzoriale şi ale afectului/neplăcerii, dar duc la includerea în categorii diferite şi variaţii ale întregii scheme organizatorice a categoriilor ierarhice (Kwilosz *et al.*, 1983).

În 1988, Torgerson a efectuat un amplu studiu în care a dezvoltat modelul ideal de analiză pentru fiecare descriere, prezentată pe o direcţie continuă a intensităţii şi în care a definit calitatea în termenii unui număr de elemente calitative primare ideale. Se specifică numărul acestora şi modul în care fiecare contribuie la descriere, ca în cazul elementelor primare ale unui curcubeu. Comparativ, MPQ prezintă doar o calitate pentru fiecare descriere (Gracely, 1995).

Senzaţia de durere este descrisă prin calităţi termice, aspect temporal, prin localizare sau schimbarea localizării (superficială sau profundă, ce se întinde sau migrează) şi printr-o serie de calităţi mecanice cum ar fi punctare, tracţiune şi presiune. Alte analize mai noi au prezentat distincţii mai fine. De exemplu, modelul ideal plasează „înţeparea şi străpungerea" în clase diferite de semnificaţie a verbului „a găuri", distincţie determinată de calitatea rotaţională a ultimei noţiuni. Cea mai mare variabilitate apare la nivelul componentelor afective ale durerii, cu dimensiuni ce descriu neplăcerea, suferinţa, teama şi reacţii autonome, dar includ şi oboseala.

A treia clasă utilizează scale multidimensionale pentru a analiza mărimea şi calitatea senzaţiilor durerii determinate de stimulări experimentale. S-au efectuat o serie de studii prin care s-a arătat utilitatea acestor scale în identificarea elementelor comune durerii experimentale şi clinice. În acest sens au fost comparate răspunsurile pacienţilor, dar şi ale subiecţilor normali în urma stimulării electrice cutanate dureroase (Bromm şi Treede, 1987).

În compararea scalelor duale de măsurare a intensităţii senzoriale şi neplăcerii cu scalele multidimensionale sunt cel puţin două aspecte importante.

În primul rând, scalele ce evaluează separat intensitatea senzorială şi neplăcerea, ca şi derivatele lor, evaluează dimensiunile comune tuturor tipurilor de durere, cronică, acută sau experimentală. Aceste scale asigură posibilitatea unei bune legături comunicative, utilă descrierii şi comparării experienţelor dureroase variate. De cealaltă parte, scalele multidimensionale scot în evidenţă diferenţele între senzaţiile dureroase, precum şi aspectele distinctive ce separă diferitele sindroame dureroase.

În al doilea rând, scalele de intensitate şi neplăcere sunt *ab initio* scale, în sensul că presupun două dimensiuni importante ale durerii. Diferit de ele, metodele multidimensionale determină în mod empiric numărul şi caracterul dimensiunilor relevante, fără a face presupuneri de la început asupra structurii experienţei dureroase (Gracely, 1995).

9.1.1.2.1.2. Măsurători neverbale

Suspiciunile legate de metodele verbale au dus la dezvoltarea unor „măsurători obiective", aşa cum sunt considerate determinările fiziologice şi comportamentale, ce ar trebui să fie relativ insensibile faţă de factori de influenţare (Craig şi Prakchin, 1983). Pe de altă parte, aceste metode sunt unicele disponibile pentru analiza durerii la animal, copiii şi adulţii cu capacitate slab dezvoltată de limbaj. Cu timpul, s-a observat că pot fi influenţate de fapt de o serie de factori externi.

Scanned with OKEN Scanner

Parţial, utilizează elemente similare rapoartelor verbale, ceea ce sugerează că măsurătorile verbale sunt preferate, fiind considerate de mulţi cercetători mai valide. Se pare că argumentele în favoarea unei metode reflectă în mare parte tendinţa respectivului laborator de cercetare de a aprofunda o metodă de evaluare. Disputele rezultate au dus în general la îmbunătăţirea tehnologiei de evaluare. Evaluarea ar fi mai eficientă printr-o metodă ce poate integra informaţiile de la surse separate, dar complementare (Boureau *et al.*, 1991 ; Cleeland, 1989 ; Luu *et al.*, 1988).

9.1.1.2.1.2.1. Potenţiale evocate

Din secolul trecut a fost făcută observaţia că stimularea periferică generează potenţiale electrice cerebrale (von Marxow ; Babul *et al.*, 1993). Observaţia de la animal a fost confirmată la om de către Berger, care a constatat că o înţepătură ce determină o durere importantă produce supresia amplitudinii mari a undelor alfa cerebrale (Berger, 1932).

Ulterior au fost descrise potenţialele cerebrale evocate de stimuli vizuali ; iar aprofundarea studiilor a arătat că modificările de stimulare senzorială evocă potenţiale ce sunt maxime la nivelul vertexului. Aceste modificări sunt proporţionale cu intensitatea stimulării şi se poate face o relaţie de gradare a stimulării senzoriale în funcţie de potenţialul evocat. Aceste potenţiale au fost mult utilizate în studiile asupra percepţiilor senzoriale (Perl *et al.*, 1953).

În anii '50 s-a demonstrat evocarea potenţialelor de la nivelul vertexului ca urmare a unor stimuli puternici dureroşi după înţepare sau stimulare electrică (Roth *et al.*, 1956). Apoi a fost demonstrată creşterea potenţialelor umane de la nivelul vertexului după creşterea intensităţii stimulării, deci a durerii (Schmidt, 1970).

Ca urmare a unor studii din 1966, în cursul cărora a fost pusă în evidenţă o mare variabilitate intra- şi interindividuală a potenţialelor evocate la nivelul vortexului, utilitatea potenţialelor în studierea durerii a fost pusă sub semnul întrebării (Davis *et al.*, 1966). Studiile ulterioare au arătat că nu era vorba de artefacte sau de un control insuficient al stimulării ; s-a precizat atunci aspectul general al variabilităţii potenţialelor de la nivelul vertexului şi este posibil ca aceste variaţii să fie urmarea influenţelor comportamentale, ce ar putea fi utilizate tocmai pentru precizarea modificărilor comportamentale induse de stimulii dureroşi (Mocks *et al.*, 1990).

Studiile au arătat că potenţialele vertexului nu se modifică dacă intensitatea stimulării electrice depăşeşte pragul durerii, dar nivelul amplitudinii devine maxim, ceea ce ar sugera – după unii autori – că potenţialele vertexului evocate de stimularea electrică nociceptivă nu este satisfăcător corelată cu modificările de la nivelul sistemului nociceptiv (Brennum şi Jensen, 1992 ; Leandri *et al.*, 1985). Datorită înţelegerii acestor aspecte, se utilizează astăzi potenţialele evocate de la nivelul vertexului în cercetarea experimentală a durerii, iar modularea acestor potenţiale este acceptată ca indicator al excitabilităţii sistemului nociceptiv (Bromm *et al.*, 1983). Autorii subliniază importanţa identificării şi izolării componentelor legate de influenţe ne-nociceptive asupra potenţialelor evocate, înainte ca acestea să poată fi utilizate la măsurarea procesului nociceptiv (Chapman, 1977). Un alt aspect important ce nu trebuie trecut cu vederea în cazul testării de medicamente este controlul sedării, pentru că nivelul atenţiei interferează cu modularea amplitudinii potenţialelor de la nivelul vertexului (Miltner *et al.*, 1989).

Utilizarea potenţialelor evocate de stimularea dureroasă cu laser este o alternativă interesantă şi a fost utilizată la pacienţi cu diferite afecţiuni neurologice. Potenţialele evocate cu laser se proiectează la nivelul tractului spinotalamic şi nu la nivelul coloanelor dorsale (Treede *et al.*, 1995 ; Kakigi *et al.*, 1991). Sunt discutate o serie de posibile interferenţe în generarea potenţialelor evocate, cum ar fi apariţia „obişnuirii" centrale, variaţia intervalului

interstimulare care modifică amplitudinea potenţialelor de la nivelul vertexului fără a modifica intensitatea durerii (Arendt-Nielsen, 1994 ; Jacobson *et al.*, 1985).

Unii autori afirmă că potenţialele de la nivelul vertexului şi gradarea intensităţii durerii prezintă fenomene diferite şi de aceea trebuie înregistrate simultan. Dacă reflectă acelaşi fenomen, nu ar avea rost să fie măsurate potenţialele cerebrale. Dar cum potenţialele cerebrale sunt influenţate de diferiţi factori, este obligatoriu să existe înregistrări de control cum ar fi potenţialele după stimuli nedureroşi (auditivi), potenţiale produse din zone neafectate de o patologie unilaterală sau în situaţii normale, fără interacţiuni (medicamente placebo) (Arendt-Nielsen, 1997).

Metoda microneurografică este destul de dificil de efectuat şi sunt încă multe elemente de evaluat. Astfel, au fost realizate înregistrări microneurografice intraoperatorii la pacienţii cu nevralgie trigeminală. Concluziile autorilor sunt favorabile metodei datorită posibilităţilor de realizare, cu stimuli fiziologici ce pot fi aplicaţi, a hărţii câmpului receptor de la nivelul neuronilor la care se fac înregistrările. La pacienţii la care există o nevralgie de trigemen apar descărcări anormale ale potenţialului de acţiune. Corelaţiile ce trebuie făcute între aceste date mai trebuie încă studiate (Baumann şi Burchiel, 1997).

9.1.1.2.1.2.2. Reflexul de retragere la durere

Acest tip de reflex poate fi utilizat ca metodă suplimentară la testele psihofiziologice, pentru a elucida diferitele mecanisme ale procesării spinale a durerii. Studierea reflexelor membrelor a fost iniţiată de Sherrington (Sherrington, 1910).

Reflexul de retragere este determinat de influxul nociceptiv, dar un proces de extindere are loc la nivelul măduvei spinării. Conexiunea neuronală dintre neuronii senzoriali primari şi neuronii motori este o cale polisinaptică influenţată şi ca răspuns nociceptiv de alte aferenţe, de activitatea neuronală descendentă, precum şi de excitabilitatea neuronală la nivelul căii polisinaptice. Reflexul poate fi utilizat în cel puţin două feluri : fie ca prag al reflexului, fie pentru determinarea amplitudinii realizate după o stimulare fixă supraliminară. Cercetările au arătat implicarea fibrelor A în generarea reflexului ; dar sunt descrise cel puţin două componente ale reflexului : o componentă mediată de aferenţele tactile ale grupului II de fibre aferente, cu o latenţă de 40-60 ms ; şi o componentă mediată de grupul III de aferenţe, cu o latenţă de 85-120 ms (Hugon, 1973).

Experimental, acest reflex poate fi determinat de căldură sau de o excitaţie electrică, pragul reflexului, ca şi durerea produsă fiind similare pentru stimulare electrică sau pentru căldura radiantă (Hardy, 1953 ; Willer, 1977). A fost considerat ca o măsurătoare corectă a intensităţii dureroase ; dar o serie de studii recente au depistat multe discrepanţe şi chiar a fost exemplificată proasta corelare dintre gradarea durerii şi reflexul determinat de durere (Garcia-Larrea *et al.*, 1933 ; Frits, 2000).

9.1.1.2.1.2.3. Imagistic

Sunt autori ce susţin că studiile imagistice ale creierului funcţional uman pot asigura o legătură între procesele complexe neurofiziologice şi conceptul psihologic al durerii. A fost studiat rolul activ al stimulării dureroase în modularea stării de veghe. Interrelaţiile dintre fibrele mari şi mici de la nivelul cornului dorsal sau efectul inhibitor al stimulilor nociceptivi asupra cortexului vizual a fost observat pe imaginile cerebrale realizate în anii '90. Relaţia durere – atenţie, în modelarea stării de veghe prin activarea sistemului cingulat şi a altor arii din sistemul limbic, sau modularea durerii prin afectarea atenţiei şi prin corelările neuronale asociate, sunt în continuare cercetate asiduu de neurofiziologi prin imagistică. Imaginile cerebrale ajută la descifrarea întrebărilor asupra bazei neuronale a percepţiei umane şi a comportamentului legat de răspunsurile la stimulii dureroşi. Se fac paşi importanţi în

direcţia corelării activităţii cerebrale cu percepţia; experienţa dureroasă trebuie înţeleasă de la moleculă până la procesul mental de integrare. Mulţi cercetători şi medici au acceptat teoria plasticităţii neuronale şi comportamentale. Aceasta este foarte importantă pentru înţelegerea durerii şi probabil va fi revăzută în lumina viitoarelor descoperiri (Bushnell *et al.*, 1999).

9.1.1.2.1.3. Măsurători comportamentale

După cum s-a remarcat de mult timp, durerea determină comportamente uneori stereotipe, atât la om, cât şi la animal – grimase, vocalizări, sărituri, răsuciri, frecături.

Aceste reacţii naturale, cât şi unele acţiuni impuse spre memorare (cum ar fi împingerea unei manşe pentru a evita un stimul dureros) au fost utilizate pentru a evalua mărimea unei senzaţii determinate de durere. Multe reacţii au fost utilizate pentru evaluarea sindroamelor dureroase (Keefe şi Block, 1982; McDaniel *et al.*, 1986). Exemple recente includ studiile expresiei faciale evocate de stimularea experimentală (Craig şi Patrick, 1985) sau analiza expresiilor dureroase după fotografii (LeResche, 1982).

Modificările comportamentale pot fi determinate şi de profilul psihologic produs de durere. Într-un studiu din 1999 se propune spre evaluare The Visual Analogue Mood Scale, ce măsoară rapid, prin sistem analog unic, stările afective (Killgore, 1999).

9.1.1.2.1.4. Măsurători fiziologice

Tot ideea obţinerii unor criterii cât mai obiective pentru măsurarea durerii, comparativ cu metodele de raportare verbală, a dus la căutarea unor măsurători fiziologice cu mult timp în urmă, dar şi cu rezultate minime, nesatisfăcătoare.

S-au utilizat determinări de frecvenţă cardiacă, conductanţă şi temperatură tegumentară, corelate cu stimularea dureroasă. Deşi influenţaţi de stimularea dureroasă, aceşti parametri se adaptează repede şi răspund nespecific la o agresiune nedureroasă sau la o nouă stimulare (Bromm şi Scharein, 1982).

Modificările apărute în variaţia frecvenţei cardiace se regăsesc în multe tipuri de afecţiuni, dar şi ca urmare a modulării durerii. Un studiu din 1999 a utilizat un sistem computerizat de înregistrare şi prelucrare a datelor (în acest caz, măsurarea intervalelor R-R, conversia lor sub formă de vectori şi calcularea punctului de corelare a distanţelor). Autorii consideră că această metodă este utilă pentru evaluarea durerii şi a rezultatelor tratamentului analgezic (Storella *et al.*, 1999).

În anumite condiţii, măsurarea potenţialelor corticale se corelează atât cu intensitatea stimulului, cât şi cu raportarea verbală (Fernandes de Lima *et al.*, 1982; Hill şi Chapman, 1989). Activitatea corticală a fost evaluată recent prin analiza EEG (Chen *et al.*, 1989; Veerasam şi Stohler, 1992) şi prin tehnici de rezonanţă magnetică (Hari *et al.*, 1985).

Două aspecte par mai importante în evaluarea metodelor neverbale.

Primul se leagă de relaţia între măsurătoare şi raportarea subiectivă a durerii. În cazul determinării activităţii cerebrale, elementele unei bune corelări sunt contrabalansate de exemple de disociere în care amplitudinea potenţialelor evocate nu variază în paralel cu modul de raportare al durerii (Chapman *et al.*, 1981). Această disociere defineşte limitele între care măsurătorile sunt acceptabile, neeliminându-le ca instrument de lucru.

Acţiuni reflexe – precum clipirea şi alte reflexe nociceptive – au fost măsurate pentru a obiectiva senzaţiile dureroase (De Broucker *et al.*, 1989; Melzack, 1993). Rezultatele acestor cercetări au dus la elemente de evaluare similare cu cele care au avut în vedere activitatea cerebrală. Amplitudinea reflexelor a fost corelată cu intensitatea de stimulare, dar şi cu raportul verbal, fiind modificată corespunzător, printr-un număr de intervenţii farmacologice şi nefarmacologice.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost testate şi unele metode utilizate în cercetarea pe animal, precum metodele de înregistrare neurofiziologice pentru studierea mecanismelor periferice la voluntarii normali, neanesteziaţi (Vallbo şi Hagbarth, 1968).

Microneurografia umană este un foarte bun instrument, care poate:

1. compara activitatea aferenţelor primare, ce intervin atât pentru stimuli de evocare, cât şi pentru senzaţiile determinate;
2. stimula prin electrozii de înregistrare, dar poate şi evalua senzaţiile determinate, proiectându-le pe câmpul senzorial (localizarea senzaţiilor dureroase evocate).

Aceste tehnici pot identifica toate clasele de fibre aferente primare şi pot verifica asocierea senzaţiilor specifice cu tipul de fibre stimulate (Torebjork *et al.*, 1992).

9.1.1.2.2. Inducerea şi evaluarea sumării senzaţiei dureroase cutanate

Stimularea nociceptivă poate determina un fenomen de sumare spaţială sau temporală. Modificările ce pot apărea la nivelul fenomenului de sumare sunt studiate cu atenţie, deoarece se crede că reprezintă un element important în variaţia condiţiilor durerii, cum ar fi hiperalgezia.

9.1.1.2.2.1. Sumarea spaţială

A fost negată o vreme, dar actualmente este acceptată şi studiată (Svensson *et al.*, 1992). Aceasta pare a nu fi durerea declarată aproape de pragul dureros comparată cu intensitatea supraliminală. Iniţial, când suprafaţa stimulată era destul de întinsă, nu apărea fenomenul de sumare spaţială – probabil din cauza inducerii de mecanisme inhibitorii determinate de atingerea unei suprafeţe critice de stimulare ce anula mecanismul de sumare. Studiile actuale descriu sumare în şi între dermatoame (Bouhassira *et al.*, 1995; Douglass *et al.*, 1992).

Un alt aspect al sumării spaţiale este reprezentat de sumarea centrală a diferitelor aferenţe nociceptive. A fost determinată experimental sumarea aferenţelor de la fibrele Aδ (înţepătură) cu cele aduse de fibrele C (durere). În condiţiile patologice ale hiperalgeziei cutanate, activarea fibrelor Aδ determină durere (alodinie) (Andersen *et al.*, 1994).

În 1995, unii dintre autorii mai sus citaţi au demonstrat experimental un aspect ce se considera că nu există în condiţii normale: sumarea semnalelor venite pe căile mecanosenzitive nenociceptive cu semnalele de pe căile nociceptive. Andersen a indus durerea prin stimulare electrică la distanţă de zona de hiperalgezie produsă anterior prin aplicare topică de capsaicin. Suplimentar, au fost perioade cu şi fără stimulare tactilă a ariei secundare dureroase; senzaţia tactilă a fost percepută ca durere datorită fenomenului de alodinie creat. Deci aplicarea simultană a celor doi stimuli a facilitat semnificativ reacţia de durere, ceea ce indică sumarea informaţiei venite pe căile nenociceptive cu cele venite pe căile nociceptive, datorită fenomenului descris de hiperexcitabilitate asociată cu hiperalgezia cutanată, produse experimental (Andersen *et al.*, 1995).

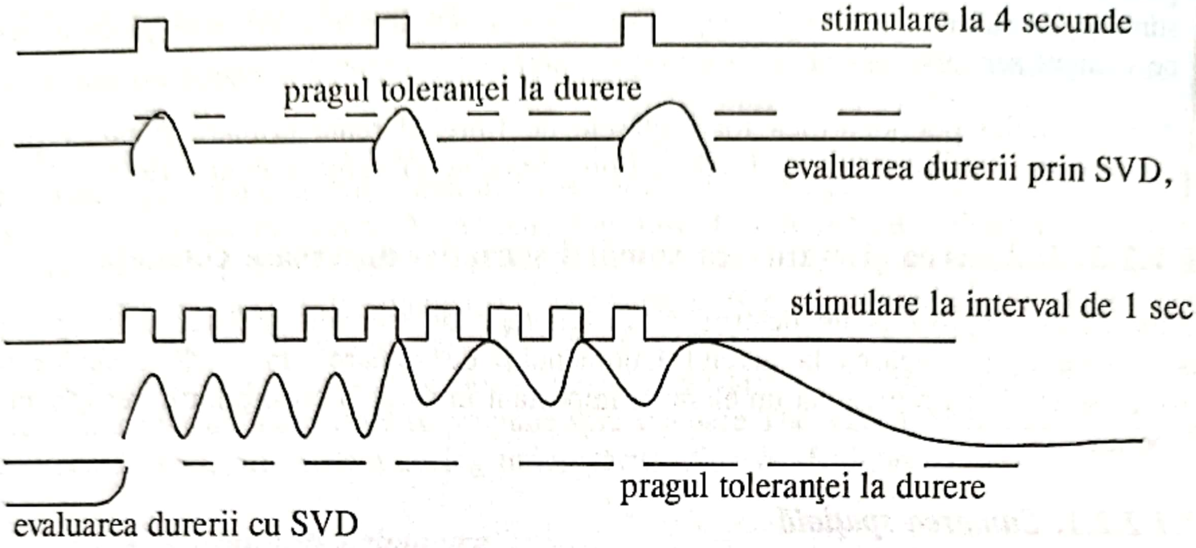
În 1996, Andersen a prezentat rezultatele studiului ce demonstrează relaţia dintre hiperexcitabilitate şi sumare, arătând rolul inhibitorului de NMDA-ketamină în blocarea sumării „patologice” de aferenţe descrise mai sus (Andersen *et al.*, 1996).

Din aceste studii reiese că apariţia hiperalgeziei este determinată de existenţa unui flux continuu nociceptiv din zona hiperalgezică primară. Acest aspect este susţinut şi de observaţiile clinice care au arătat existenţa hiperalgeziei ca urmare a influxului din zona lezată (Gracely *et al.*, 1992). Această relaţie dintre influxul primar şi reacţiile secundare au o reprezentare paralelă în relaţia dintre zonele dureroase simptomatic şi influxul nociceptiv de la nivel muscular sau visceral, aspect la care vom reveni mai târziu.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.1.2.2.2. *Sumarea temporală*

Este denumirea fenomenului prin care un stimul nociceptiv repetat determină apariţia de percepţii exagerate ale durerii. Fenomenul poate fi evaluat prin detectarea sau determinarea nivelului toleranţei prag la sumarea durerii :



Se presupune că acest fenomen ar reprezenta faza iniţială a fenomenului de înteţire (*wind-up*), măsurată la nivelul neuronilor dorsali ai animalului de experienţă (Ren, 1994). Sumarea temporală este un mecanism general al sistemului senzorial. Înregistrările efectuate la nivelul neuronilor nociceptivi din tractul spinotalamic şi de la nivelul cornului dorsal au adus date neurofiziologice asupra sumării centrale şi asupra activităţii nociceptive. Sumarea este mai pronunţată pentru durerea secundară transmisă prin fibrele C, decât pentru durerea primară transmisă prin fibrele Aδ (Price *et al.*, 1977). Autorii au utilizat stimuli repetitivi fierbinţi şi au descoperit că sumarea apare la o frecvenţă sub 0,3 Hz. Mai târziu s-a descoperit că sumarea depinde şi de intensitatea stimulării (Arendt-Nielsen, 1994). Au fost efectuate numeroase studii asupra acestui fenomen şi s-a constatat că după stimuli electrici repetaţi la un interval mic de timp, amplitudinea şi durata reflexelor nociceptive evocate creşte. Această creştere se corelează cu nivelul-prag când subiecţii observă creşterea intensităţii durerii pe perioada seriei de stimuli, fenomen numit *sumare psihofizică a pragului dureros* (Petersen-Felix *et al.*, 1996).

Sumarea centrală este un mecanism important care nu este blocat prin proceduri anestezice convenţionale, precum anestezia generală cu isofluran sau anestezia peridurală (Petersen-Felix *et al.*, 1996), aspect ce indică necesitatea utilizării unei asocieri de medicamente pentru a putea bloca selectiv sumarea. Pe de altă parte, sumarea este facilitată de hiperexcitabilitatea centrală ; relaţia dintre ele este subliniată de faptul că ambele mecanisme sunt atenuate de inhibitorul de NMDA-ketamină (Arendt-Nielsen *et al.*, 1995). Dar influenţa ketaminei nu se extinde asupra reacţiei la un stimul unic.

9.1.1.2.3. Evaluarea eficienţei analgezice

Studiile care au urmărit evaluarea eficienţei analgezicelor au utilizat tehnicile de stimulare experimentală (Beecher, 1959 ; Gracely, 1991[1]). Iniţial, aceste studii au avut succes, dar au urmat eşecuri repetate şi numeroase critici. Prin îmbunătăţirea metodologiei de studiu s-au obţinut rezultate valide, iar demonstrarea eficienţei opioizilor a întărit acceptarea metodei –

Scanned with OKEN Scanner

din care au evoluat şi alte metode (Gracely, 1991[1]). Acestea au utilizat stimulul termic la nivelul pragului dureros, în studii necontrolate. O dată cu introducerea controlului dublu orb, eficienţa studiilor dispare; dar prin utilizarea tehnicii de ischemie produsă prin tourniquet – ce determină senzaţii dureroase severe, dar şi crescendo de lungă durată – îşi recapătă locul între tehnicile de evaluare (Beecher, 1959; Smith *et al.*, 1966). S-au utilizat şi stimuli cu intensitate iniţială mai mică, dar care în timp determină o senzaţie dureroasă continuă şi în creştere (Parry *et al.*, 1972).

Utilizarea opioizilor pentru a obţine analgezia după astfel de tehnici algezice a confirmat valoarea lor şi a fost atribuită – de unii autori – severităţii durerii determinate, ce evocă o „componentă de reacţie" suficientă, dar şi o componentă afectivă, asociată unei dureri semnificative din punct de vedere clinic, dar care nu se regăseşte de obicei după stimulii discreţi şi de scurtă durată.

Datele de studiu ulterioare susţin că afirmarea valorii tehnicilor amintite nu se datorează existenţei unei componente de reacţie, ci utilizării unei stimulări supraliminale (de exemplu, utilizarea de stimuli termici de contact sau laser), dar şi controalelor placebo dublu orb. În timp, aceste studii au evoluat de la stabilirea efectului la demonstrarea nivelului de răspuns în funcţie de doză (Price *et al.*, 1985), de rata perfuziei (Gracely, 1988), de eficienţa potenţialelor simulate sau a celor reale (Gracely şi Gaughan, 1991; Price *et al.*, 1985), legate de influenţa mecanismelor de sumare centrală (Brennum *et al.*, 1991; Brennum *et al.*, 1992; Gracely *et al.*, 1987), cât şi de relaţiile între rapoartele subiective şi măsurătorile neuro-fiziologice (Bromm, 1989; Willer *et al.*, 1980).

Analgezicele cu eficienţă mai redusă au fost studiate mai puţin şi cu rezultate inconsistente.

Codeina şi-a demonstrat eficacitatea în cadrul unor studii mai vechi ale lui Wolff (Wolff *et al.*, 1966), care a utilizat stimularea electrică, dar a fost confirmată în studiile de „presiune la rece" (Garcia de Jalon *et al.*, 1985) şi în ischemia produsă de tourniquet.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (NSAID) cu acţiune periferică, precum aspirina, ibuprofen, au redus semnificativ durerea în cadrul măsurătorilor experimentale (Bromm şi Seide, 1982; Forster *et al.*, 1988), dar nu au fost confirmate în studiile lui Jones (Jones *et al.*, 1988). Aceste rezultate contradictorii s-ar putea datora unui număr de factori ce includ eroarea experimentală, potenţa redusă, dar şi utilizarea unui stimul inadecvat, precum şi variabilitatea mecanismelor de acţiune. Medicamentele din grupa NSAID se presupune că au un loc de acţiune periferic; iar stimulii dureroşi experimentali (la presiune, dar nu la presiune rece), a căror acţiune ar trebui combătută, ar putea activa anumite mecanisme ce sunt modulate de NSAID. Totuşi, rezultatele pozitive după stimularea cutanată electrică implică un mod central de acţiune a NSAID, pentru că stimularea electrică activează direct axonii primari aferenţi, care nu pot fi influenţaţi de agenţii cu acţiune periferică ce acţionează la nivelul receptorilor (Gracely, 1995).

Eficienţa tratamentelor nefarmacologice a fost evaluată în mai multe studii cu subiecţi normali. Tratamente somatice, precum acupunctura sau Stimularea Nervoasă Transcutanată (TENS), au fost studiate prin diverse metode de stimulare. Studii din anii '90 nu au confirmat eficacitatea acupuncturii cu laser (Brockhaus şi Elger, 1990). Eficienţa acupuncturii cu ac a fost în schimb demonstrată în multe studii experimentale, deşi rolul relativ al mecanismului central, segmental sau periferic nu a fost strict stabilit (Chapman *et al.*, 1983; Melzack, 1993).

Studierea eficienţei TENS la voluntarii sănătoşi a determinat rezultate variabile, ce se modifică în funcţie de stimularea dureroasă, dar şi de parametrii TENS. Rezultate pozitive s-au observat în cazul durerii induse de presiune rece (frecvenţă maximă TENS – 40 Hz); la curenţi de stimulare mari, TENS pentru durerea determinată de ischemia la tourniquet şi peste pragul termic dureros (Eriksson *et al.*, 1985; Johnson *et al.*, 1989).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentele psihologice includ metode precum hipnoza şi meditaţia. O serie de studii au evaluat modificările efectului stimulării dureroase sub hipnoză; unele la durerea presoare la rece (Melzack, 1993; Spanos, 1986). S-a raportat că hipnoza modifică senzaţiile dureroase determinate de stimulii termici (Walther şi Gracely, 1988), de stimularea electrică a pulpei dentare (Houle *et al.*, 1988), precum şi după înfierbântarea cavităţii toracice prin radiofrecvenţă (Reeves *et al.*, 1983). Exerciţiile de meditaţie, comparativ cu procedurile de relaxare, au scăzut nivelul durerii determinate de presiunea la rece, dar şi la stimulii fierbinţi (Mills şi Farrow, 1981). Ambele studii au determinat o eficienţă redusă dacă s-a utilizat scala hedonică – de neplăcere la durere –, comparativ cu folosirea scalelor senzoriale de intensitate a durerii (Gracely, 1995).

9.1.1.2.3.1. Relevanţa antinocicepţiei induse experimental

S-a spus că eficienţa analgezică determinată experimental este o analiză nesemnificativă. Această afirmaţie se bazează pe faptul că stimulii dureroşi din laborator nu determină fenomene fiziologice de conducere dureroasă acută sau cronică, şi nici fenomene psihologice asociate cum ar fi anxietate, incertitudine, suferinţă, sentimente negative faţă de mediu. Rezultatele obţinute cu unele medicamente – precum opioizii – confirmă capacitatea de evaluare a eficienţei prin aceste metode. Dacă potenţa stabilită experimental prezice evoluţia clinică şi dacă modelul studiului este bine conturat şi dezvoltat, se poate conta pe studiul respectiv de laborator (Gracely, 1995).

9.1.1.3. Evaluarea mecanismelor durerii şi a controlului durerii

Pentru această evaluare se utilizează metode de laborator aplicate la persoane normale, pentru a investiga fiecare etapă din mecanismul durerii, precum şi metodele de tratament.

9.1.1.3.1. Mecanismul periferic

De exemplu, o arsură determină două senzaţii dureroase: o durere acută, imediată, ca o înţepătură, urmată – după aproximativ o secundă – de o durere difuză, grea, arzătoare. Mecanismele acestor două senzaţii dureroase au fost identificate şi explorate prin studii ce au utilizat stimuli de căldură intensă sau stimuli electrici (Gracely *et al.*, 1987; Price *et al.*, 1977). Aceste experimente scot în evidenţă că prima senzaţie dureroasă este mediată de aferenţe nociceptive mielinizate Aδ, în timp ce a doua senzaţie este mediată de aferenţe nociceptive nemielinizate – fibrele C.

Dacă stimulul este repetat la 3 secunde sau mai puţin, prima senzaţie este rapid suprimată printr-un mecanism periferic şi mărimea celui de-al doilea creşte printr-un mecanism central de sumare. Opioizii atenuează selectiv a doua durere şi sumarea, dar se observă şi un efect redus asupra primei senzaţii.

Măsurătorile neurofiziologice au identificat răspunsuri specifice în funcţie de fibrele aferente primare. La intensitatea de stimulare ce evocă durere acută, stimulul activează toate clasele de fibre, astfel încât măsurători precum amplitudinea potenţialului evocat conţin şi o contribuţie de la stimulii nedureroşi, incluzând pe cei veniţi prin fibre mari Aδ, ce mediază senzaţiile tactile (Dowman, 1991). S-a arătat că efectul componentei Aδ este minimalizat prin utilizarea unui stimul electrocutanat aplicat subepitelial sau evitat prin utilizarea stimulării termice laser (Bromm, 1989).

În unele studii, componentele nociceptive ce determină potenţiale cerebrale evocate par a fi transmise prin aferenţe subţiri mielinizate Aδ, ce mediază senzaţia primei dureri.

Blocând durerea mediată Aδ este abolită această componentă (Harkins *et al.*, 1983), ceea ce determină lipsa de răspuns la stimulii electrici sau pun în evidenţă componenta tardivă, mediată de fibrele C, în situaţia în care se utilizează stimuli laser şi analize adecvate, de tip *single trial*, aşa cum sugerează unii autori (Arendt-Nielsen, 1990).

9.1.1.3.2. Activitatea reflexă

S-au întreprins o serie de studii pentru a verifica dacă unele reflexe – precum reflexul nociceptiv şi reflexul de clipire – pot fi utilizate în evaluarea durerii. Aceste măsurători au fost atenuate de opioizii precum morfina şi atenuarea este antagonizată de naloxon, dar sunt corelate cu alţi parametri fiziologici, precum potenţialele cerebrale evocate (Dowman, 1991 ; Willer, 1977).

S-a apreciat că măsurarea reflexelor s-ar corela destul de bine cu rapoartele verbale, deşi unele studii recente au demonstrat că aceste corelări sunt neliniare în cazul stimulilor termici radianţi de intensitate mare (Campbell *et al.*, 1991) sau apar disocieri între măsurătorile subiective şi analiza reflexelor, fie între pacienţi şi voluntarii fără durere (Boureau *et al.*, 1991), fie după doze mici de morfină (Price *et al.*, 1977). După unii autori (Gracely, 1995), disocierile pot asigura un instrument informativ pentru localizarea acţiunii analgezice, separând procesele spinale de cele supraspinale. Un exemplu de identificare a localizării acţiunii analgezice este asigurat de studiile recente ale răspunsurilor reflexe, ale potenţialelor corticale evocate şi prin microneurografie. S-a presupus că NSAID acţionează periferic, prin mecanismul de inhibiţie a prostaglandinelor (PG), a căror sinteză a fost iniţiată de inflamaţie. Totuşi, date de laborator din anii '80 sugerează şi o acţiune centrală a NSAID. Aspirina atenuează potenţialele cerebrale tardive, un efect ce este asociat procesării centrale a informaţiilor nociceptive (Chen şi Chapman, 1980).

Willer a prezentat date ce atestă modificarea reflexelor nociceptive produse după stimularea electrică a pielii, la persoane normale, de către ketoprofen, fenomen ce nu apare la paraplegici (Willer *et al.*, 1989). Aceste date – care pot intriga – implică o acţiune centrală a NSAID şi presupun că acest efect central este mediat prin activarea spinală a mecanismului de inhibiţie descendentă.

9.1.1.3.3. Mecanismele neuronale ale sindroamelor dureroase periferice neuropate

O arsură de gradul I determinată de expunerea la soare duce la apariţia unei dureri cutanate spontane, dar şi la stimuli aparent inofensivi, care anterior erau sub pragul dureros, dar care actual determină senzaţii dureroase.

Asemenea simptome sunt prezente în cadrul sindroamelor dureroase neuropate, precum distrofia simpatică reflexă şi cauzalgia. Pacienţii resimt atât durere spontană, în cele mai multe cazuri localizată la o extremitate, şi adesea prezintă alodinie mecanică, adică atingerea pielii, sau frecarea uşoară determină senzaţii dureroase acute, ca o înţepătură sau arsură. Pacienţii pot prezenta şi hiperalgezie, în cadrul căreia stimularea nociceptivă determină o durere accentuată.

Aceste sindroame duc la dureri severe şi la limitări funcţionale ; în acest caz, pacienţii îşi păzesc foarte atent membrul afectat, evitând contactul cu lenjeria de pat sau cu hainele.

Sindromul este rezistent la tratamentul analgezic convenţional, şi chiar doze mari de opioizi nu determină dispariţia durerii.

Injectarea intradermică de capsaicină (elementul activ din chilli, un condiment foarte iute) la nivelul pielii antebraţului evocă o durere imediată şi acută – ca o arsură, dar şi cu

caracter de înţepătură profundă. La subiecţii normali, acest model a fost creat pentru a mima sindromul neuropat. Asemănarea între modelul experimental şi sindromul clinic este foarte mare ; pacienţii, ca şi voluntarii, au utilizat aceleaşi cuvinte pentru a descrie senzaţiile determinate de stimuli (Gracely, 1995). Pornind de la acest model experimental, a fost studiată administrarea de stimuli dureroşi şi nedureroşi după injectare de capsaicină. Senzaţia de atingere mediată de mecanoceptorii cu prag mic Aδ (Aδ-LTMs) este determinată de monofilamente de nylon (perii von Frey) sau cu fire de bumbac, ce determină o senzaţie tactilă foarte discretă, situată foarte aproape de pragul de detecţie senzorială. Mecanoalodinia este prezentă atunci când o intensitate de stimulare situată la nivelul de detecţie evocă o senzaţie dureroasă. Totuşi, durerea evocată de aceşti stimuli mecanici nu indică tipul fibrei ce mediază allodinia, pentru că această durere ar putea apărea prin activarea Aδ-LTMs sau a nociceptorilor sensibilizaţi. Stimuli electrici de intensitate joasă determină, în mod asemănător, senzaţii tactile la nivelul pragului de detecţie, cu apariţia durerii la o stimulare ce evocă detecţia, ceea ce indică allodinia. Rezultatele obţinute după stimularea electrică pot indica totuşi că aceste senzaţii dureroase sunt mediate prin Aδ-LTMs. Informaţiile furnizate de stimulii electrici sunt preţioase, pentru că, la nivelul detecţiei, aceşti stimuli sunt mediaţi totdeauna de fibrele Aδ -TMs, datorită faptului că :

- stimularea electrică activează direct axonii aferenţi, evitând receptorii (fiind independentă de procesul de receptare, ca şi de sensibilizare) ;
- fibrele mai mari (Aδ-LTM) au o sensibilitate crescută faţă de stimularea electrică şi sunt unicele fibre activate la nivelul-prag de detecţie a stimulării.

Pe de altă parte, stimulii termici nedureroşi joacă un rol important în evaluarea senzorială prin monitorizarea indirectă a capacităţii funcţionale a subclaselor nociceptoare. Senzaţia de rece este mediată de fibrele subţiri mielinizate Aδ şi pragul modificat al senzaţiei termice (de blocurile diferenţiale sau de procese patologice) poate fi utilizat pentru a determina funcţia aferentă nociceptivă a fibrelor Aδ. Similar, fibrele C, care transmit senzaţia de căldură, pot fi utilizate în acelaşi fel pentru a determina implicarea fibrelor C în nocicepţie.

Activitatea fibrelor specifice poate fi monitorizată sau determinată prin înregistrări microneurografice ale nervilor aferenţi primari (Torebjork *et al.*, 1992).

O injectare de capsaicină intradermic determină patru arii concentrice de senzaţii modificate, care înconjoară locul de injectare şi cu un timp de persistenţă variabil.

Prima – cea mai mică – este o *bulă analgezică* la nivelul de injectare (LaMotte *et al.*, 1991). Este înconjurată de *o arie de hiperalgezie primară* care, testată cu stimuli dureroşi dar şi cu stimuli termici nedureroşi, indică probabilitatea transmisiei prin fibre C. Această arie de hiperalgezie primară este înconjurată de *o arie de mecanoalodinie* care, dacă este testată cu stimuli electrici, s-a dovedit că transmisia este mediată de fibre Aδ-LTM (Gracely *et al.*, 1993). Mecanoallodinia transmisă prin fibrele Aδ-LTM a fost confirmată în cadrul unui studiu recent, care a demonstrat utilitatea microneurografiei (Torebjork *et al.*, 1992).

Într-o arie de alodinie produsă prin injectarea de capsaicină, o stimulare electrică neurală, la o intensitate ce ar trebui să evoce doar senzaţii tactile, determină senzaţii dureroase. În aceeaşi arie, pragul de stimulare dureroasă este scăzut la nivelul pragului de detecţie nedureroasă.

A patra arie – şi cea mai mare – este caracterizată de hiperalgezie secundară, ce determină o durere foarte pronunţată după o înţepătură uşoară.

Testele senzoriale utilizate în studiile cu capsaicină au avut un rol major în evaluările clinice ale sindroamelor dureroase periferice neuropate. Astfel, au fost identificate câteva cazuri în care mecanoallodinia poate fi mediată de nociceptori sensibilizaţi (Cline *et al.*,

1989) şi multe cazuri în care este mediată de Aδ-LTM. Implicarea acestor fibre se bazează pe cinci aspecte evidente, relevate de studiile experimentale:

- stimularea electrică la nivelul pragului de detecţie devine dureroasă (Gracely *et al.*, 1992);
- timpii de reacţie pentru stimularea electrică sau mecanică coincid cu viteza de conducere prin Aδ-LTM (Gracely *et al.*, 1992);
- în timpul blocului diferenţial cu anestezice locale, senzaţia tactilă şi mecanoallodinia reapar, în timp ce fibrele termice, ca şi cele nociceptive, sunt încă blocate;
- în timpul blocurilor ischemice sau de presiune, senzaţia tactilă şi mecanoallodinia sunt abolite, iar senzaţia termică şi activitatea fibrelor nociceptoare Aδ şi C nu sunt blocate;
- stimularea exclusivă a fibrelor Aδ-LT prin electrozii de microneurografie este dureroasă (Torebjork *et al.*, 1992).

Prin aceste metode, studiile paralele la pacienţi şi la voluntari normali ce au primit capsaicină susţin existenţa unui proces central ce mediază mecanoallodinia. Fibrele utilizate sunt Aδ-LTM. Procesul central este menţinut dinamic, datorită unui influx provenit de la periferie, prin aferenţe nociceptive (Gracely *et al.*, 1992; Torebjork *et al.*, 1992).

9.1.1.3.4. Transmisia şi modularea centrală

A fost studiat efectul diferitelor modalităţi de stimulare la subiecţi normali care au primit o anestezie periduralā (Brennum *et al.*, 1991; Brennum *et al.*, 1992). S-a observat astfel că doza de 4 mg morfină administrată peridural creşte pragul durerii la stimularea de presiune crescendo, dar şi la stimularea termică. Totodată, se observă creşterea toleranţei la presiune, la stimularea electrică şi termică.

Contrastează absenţa modificării durerii produse de stimulări electrice de scurtă durată (1 ms), mecanice (20 ms) şi laser (200 ms). Pentru aceiaşi stimuli, lidocaina administrată peridural atenuează efectele stimulilor de scurtă durată. Autorii trag concluzia că morfina inhibă integrarea centrală a stimulilor cu durată crescută şi are un efect minor asupra stimulării de scurtă durată. Lidocaina este eficientă asupra blocării stimulilor de scurtă durată, dar este parţial depăşită de mecanismele de integrare centrală.

Mecanismele de integrare spinală au fost investigate de Price. La primate, stimulii termici administraţi un timp foarte scurt duc la fenomene de sumare la nivelul neuronilor cu profil larg (WDR), dacă aceşti stimuli sunt administraţi cu o frecvenţă de 0,3 Hz sau mai mare.

Studii pe pacienţi cu mecanoalodinie, ce au arătat fenomene de sumare temporală la stimuli mecanici de intensitate redusă administraţi cu frecvenţa menţionată, au raportat durere spontană mare (Wade *et al.*, 1990). Aceste date sugerează că mecanismele spinale de sumare pot contribui la determinarea mărimii durerii la acest tip de pacienţi.

Neuronii cu proiecţie spinală au fost implicaţi într-un studiu (Mayer *et al.*, 1975) cu stimulare electrică aplicată măduvei spinării, la nivel anterolateral, la pacienţi cu cordotomie ca tratament pentru dureri insuportabile. Stimularea electrică a fost aplicată sub formă de perechi de pulsaţii electrice, la care intervalul a fost variat. Această tehnică emite al doilea puls al perechii fie în perioada refractară relativă a axonilor neuronilor specifici, fie în afara ei. Rezultatul este unul sau două potenţiale de acţiune pentru perechea de puls, la nivelul populaţiei respective neuronale. Tranziţia de la unul la două potenţiale duce la o durere crescândă; în acest caz, creşterea a fost legată de intervalele pereche din perioada refractară, corespunzând axonilor cu perioade refractare similare neuronilor WDR, identificaţi la maimuţe (Price şi Mayer, 1975).

Proprietăţile neuronilor din cadranul anterolateral a fost evaluat la om prin utilizarea de electrozi percutan, pentru a înregistra nivelul potenţialelor evocate prin stimularea cutanată (Campbell şi Lipton, 1983).

9.1.1.3.5. Consecinţele centrale ale stimulării dureroase

Înregistrări EEG spontane şi evocate au fost efectuate pentru a construi hărţi ale suprafeţei cerebrale, ce pot localiza activitatea centrală produsă de stimularea dureroasă experimentală.

Au fost publicate şi imagini tridimensionale ale activităţii cerebrale, determinate prin PET, în timpul stimulării dureroase. A fost prezentată apariţia de activitate legată de durere, la nivelul ariilor SI, SII şi la nivelul cortexului cingulat, anterior. Această activitate legată de durere a fost determinată prin substracţia activării după stimulare termică la 41-42 °C a şase zone mici de pe antebraţ din activitatea generată de stimuli termici dureroşi aplicaţi pe aceleaşi zone la 49 °C. Alt autor, cu o tehnică similară, dar utilizând stimuli la 46-47 °C, a determinat prezenţa activităţii cerebrale la nivelul cortexului cingulat anterior şi la nivelul talamusului lateral şi la nucleii bazali. Aceste date iniţiale sugerează procesarea componentelor afective ale durerii ca fiind realizată la nivelul cortexului cingulat anterior. Datele coincid cu rezultatele obţinute în tratarea durerii prin ablaţia chirurgicală a porţiunii anterioare a cortexului cingulat (Gracely, 1995).

Dar sunt necesare alte studii pentru a se ajunge la un acord cu unele cercetări din 1991, ce nu concordă cu datele prezentate anterior.

Autorii (Seike *et al.*, 1991) acestor studii au utilizat o scală verbală special creată pentru a măsura rapid durerea şi au învăţat pacienţii să cuantifice senzaţiile evocate de stimuli mecanici şi termici, sau variaţi.

În timpul unei operaţii neurochirurgicale pentru tulburări motorii, Lenz, unul dintre autorii mai sus citaţi, a repetat protocolul, înregistrând potenţialele de la nivelul nucleului senzorial principal al talamusului, şi a utilizat scala pentru a măsura senzaţiile determinate de microstimularea talamică. Datele preliminare prezentate indică facilitarea discriminării aspectelor durerii intraoperatorii printr-o pregătire preoperatorie. Pregătirea a constat în prezentarea senzaţiilor termice şi dureroase ce pot fi evocate de microstimulările de la nivelul nucleilor talamici posteroinferiori. Metodologia a fost aplicată pacienţilor cu sindroame dureroase centrale, care sunt foarte dificil de evaluat şi de tratat. Diagnosticul se bazează de multe ori pe leziunile SNC datorate fie unei hemoragii, fie infarctului sau altor condiţii, precum metastazele tumorale. Aceşti pacienţi se prezintă adesea cu tulburări profunde de sensibilitate dureroasă, dar şi termică (Greenspan şi Winfield, 1992; Holmgren *et al.*, 1990). Stimularea experimentală mecanică, electrică şi termică, aplicate zonelor afectate şi neafectate, au arătat că durerea spontană este asociată leziunilor tractului spinotalamic, cu puţine diferenţe observabile între leziunile de la diferite niveluri (Dowman, 1991) (de exemplu, potenţialele evocate cortical, după stimuli electrici şi termici, pot distinge leziunile situate la nivelul lemniscului sau cele de la nivel spinotalamic) (Treede şi Bromm, 1991).

9.1.1.3.6. Mecanismul tratamentelor nefarmacologice

Au fost analizate posibilităţile de implicare ale hipnozei şi ale exerciţiilor de relaxare.

Mai multe studii au descoperit că analgezia experimentală nu poate fi previzibilă ca urmare a diferenţelor individuale ale răspunsurilor obţinute prin hipnoză.

Unii autori au arătat că atenuarea hipnotică a senzaţiei dureroase termice este modest corelată cu măsurătorile standard de susceptibilitate ($r=0,4$), dar cu o asociere mai mare la intensitatea de stimulare crescută (Price şi Barber, 1987). Autorii au observat o reducere importantă a neplăcerii dureroase asociate influenţării hipnotice. Utilizarea de subiecţi cu

posibilitatea de influenţare hipnotică mare a dus la ideea că sugerarea specifică de analgezie reduce răspunsurile descriptive verbale ale intensităţii senzoriale evocate de senzaţia dureroasă, prin stimulare cutanată electrică şi cu scăderea nesemnificativă a răspunsurilor asupra neplăcerii produse.

Utilizarea tehnicilor, sugestiilor de relaxare au determinat un efect diferit, adică reducerea neplăcerii, dar nu şi intensitatea răspunsurilor senzoriale.

Unii autori au prezentat efecte similare pentru relaxare şi hipnoză, dar şi un efect diferenţial al metodei de simulare/hipnoză, faţă de relaxare, efect ce reduce intensitatea şi neplăcerea durerii determinate de stimularea electrică a pulpei dentare (Houle *et al.*, 1988).

Studiile privind meditaţia au prezentat efecte mai mari asupra evaluării neplăcerii durerii (Gaughan *et al.*, 1990).

Influenţa pe care hipnoza o poate exercita asupra senzaţiei dureroase a fost analizată de mai mulţi cercetători, care au arătat că sugerarea analgeziei şi hiperesteziei determină modificări corespunzătoare în gradarea subiectivă, ca şi a potenţialelor combinate, determinate de stimularea laser la pacienţi (Arendt-Nielsen *et al.*, 1990). Alţii au descris modificări aşteptate în gradarea subiectivă la stimuli electrocutanaţi, în cazul pacienţilor foarte susceptibili, dar fără modificări ale potenţialelor evocate (Meier *et al.*, 1993). Influenţarea scorurilor MPQ indică o modificare importantă a răspunsului, evidenţiat în alegerea cuvintelor afectiv-evaluative, şi nu în determinarea dimensiunilor senzoriale. Autorii conchid că efectul hipnotic afectează primar componenta neplăcerii dureroase evaluate prin aceste măsurători, şi nu dimensiunea senzorială evaluată prin potenţiale evocate sau dimensiunile senzoriale ale MPQ. Aceste studii arată că intervenţiile nefarmacologice – precum hipnoza – pot fi mediate prin efecte asupra intensităţii senzoriale şi ale neplăcerii, fapt ce poate fi sau nu reflectat în măsurătorile activităţii cerebrale evocate. Condiţiile în care aceste metode pot fi utile, ca şi consecinţele lor exacte trebuie încă studiate, după cum consideră necesar cercetătorii care le-au verificat.

9.1.1.4. Factori care influenţează sensibilitatea dureroasă

Ultimii ani au adus dovezi clare asupra variabilităţii răspunsurilor ce apar în experiment, ca şi asupra imperfectibilităţii metodelor. Factorii ce determină aceste aspecte sunt *factori fiziologici* şi *factori psihologici* (Hapidou şi De Catanzaro, 1988 ; Levine şi De Simone, 1991) :

- *Factori fiziologici* :
  - vârsta
  - ritmul circadian
  - sexul
  - ciclul ovulator, menstrual
  - variaţia presiunii arteriale.

Sensibilitatea dureroasă este în relaţie inversă cu presiunea arterială (Bruehl *et al.*, 1992 ; Zaza *et al.*, 1999).

În final, aceste studii sugerează posibilitatea controlului cel puţin parţial al variabilităţii rapoartelor subiective asupra durerii, prin evaluarea unor factori fiziologici cum ar fi presiunea arterială.

- *Factori psihologici* :
  - Anxietatea de bază (Gaughan şi Gracely, 1989) şi indusă poate amplifica gradarea durerii la presiune şi modificări termice, în timp ce starea psihică depresivă indusă experimental (prin prezentarea unui text cu termeni deprimanţi) scade toleranţa la durerea indusă termic, la rece (Zelman *et al.*, 1991).

Scanned with OKEN Scanner

Alţi autori arată că pacienţii diagnosticaţi cu depresii majore sau cu tulburări de adaptare şi depresie psihică dau răspunsuri mai corecte în cazul senzaţiilor dureroase produse termic utilizând metoda multiplă a treptelor şi prezintă scoruri semnificativ mai mari de toleranţă decât un grup de control normal (Messinides şi Naliboff, 1992).

- Extroversiunea nu are efect asupra gradării SVAD, a intensităţii senzoriale şi senzaţiei dureroase termice neplăcute, în timp ce niveluri ridicate de nevroză determină o gradare crescută a neplăcerii durerii (Harms-Ringdahl, 1986).
- Manipularea atenţiei subiectului de la stimulul dureros reduce gradarea discriminativă şi subiectivă a intensităţii senzoriale şi neplăcerii determinate de stimularea termică (Miron *et al.*, 1989). Hodes arată că efectuarea de calcule mentale de către subiect reduce gradarea intensităţii dureroase, dar nu modifică toleranţa la stimulii dureroşi determinaţi de presiunea la rece (Hodes *et al.*, 1990).
- Asigurarea unei informaţii corecte asupra senzaţiei dureroase aşteptate duce la scăderea aspectului de neplăcere, dar nu şi a intensităţii senzaţiei dureroase clinic şi a senzaţiei evocate experimental de contactul termic fierbinte (Price *et al.*, 1980).
- Fenomenele memoriei dureroase – dar şi influenţa subtilă pe care durerea o poate exercita asupra proceselor cognitive şi a stării psihice – au fost investigate prin utilizarea stimulării dureroase experimentale. Durerea la presiune rece scade memorarea elementelor verbale pozitive, în timp ce stimulii negativi sunt mai bine memoraţi (Seltzer şi Yarczower, 1991). Amintirea cuvintelor a fost studiată în alt experiment, în care subiecţii au fost supuşi la stimulări dureroase – fie cu apă caldă, fie presiune rece –, acest fenomen susţinând ipoteza învăţării în funcţie de situaţie (Pearce *et al.*, 1990).
- Importanţa sugestiei a fost studiată şi amplu demonstrată ; subiecţii ştiau că vor simţi o cefalee după o stimulare electrică simplă şi 50% au raportat apariţia simptomului, iar după ce au fost înştiinţaţi că stimulatorul nu a fost conectat, 25% dintre ei tot au raportat apariţia simptomului (Bayer *et al.*, 1991).

Într-un studiu din 1999 se arată că înţelegerea aspectului complex al percepţiei dureroase necesită capacitatea de a analiza separat dimensiunile psihologice, dar şi interacţiunile lor, ce vor fi apoi corelate cu variabilele lor specifice, ca şi răspunsurile lor. Acest studiu creează un cadru conceptual necesar studiului reprezentării cerebrale a durerii (Rainville *et al.*, 1999).

Aceste studii ajută la identificarea factorilor psihologici care pot juca un rol important în percepţia durerii sau explică o parte a variaţiilor rapoartelor subiective asupra durerii. Aceste studii necesită încă validări clinice pentru a-şi asigura relevanţa asupra durerii (Harkins *et al.*, 1989 ; Pearce *et al.*, 1990).

9.1.2. Durerea musculară

Este un capitol cu implicaţii importante în societate, datorită impactului socioeconomic pe care îl are. Dar lipsa datelor exacte privind mecanismele neuronale implicate determină apariţia de numeroase speculaţii asupra elementelor care intră în joc, asupra etiologiei, patogenezei, precum şi asupra diagnosticului şi a tratamentului. Astfel, sunt suficiente motive care să explice de ce durerea musculară este o încercare dificilă pentru cercetarea experimentală a durerii. Pe de altă parte, modelele experimentale ale durerii musculare au un avantaj major după unii autori, datorită faptului că unele aspecte ale mecanismelor durerii pot fi investigate izolat, standardizat, fără implicarea unor factori perturbatori (Arendt-Nielsen, 1997).

Scanned with OKEN Scanner

Durerea musculară este dificil de localizat şi este descrisă în general ca înţepături sau crampe. Sunt descrise două tipuri de nociceptori musculari polimodali: mecanonociceptori şi chemonociceptori ce transmit datele prin intermediul a două tipuri de fibre: Aδ (tip III) şi C (tip IV). Nociceptorii pot fi sensibilizaţi prin eliberarea de neuropeptide din terminaţiile nervoase, proces ce poate determina şi hiperexcitabilitate centrală la nivelul neuronilor cornului dorsal. Acest fenomen determină descărcări neuronale prelungite, amplificarea răspunsului la stimuli nociceptivi bine definiţi, determinând un răspuns la stimularea nedureroasă cu lărgirea câmpului receptor (Arendt-Nielsen, 1997).

Unii cercetători au precizat că aferenţele nociceptive musculare par să determine modificări neurofuncţionale la nivelul măduvei spinării (Wall şi Woolf, 1984). Studiile pe animale au evidenţiat că hiperexcitabilitatea neuronilor dorsali este una dintre cauzele posibile ale hiperalgeziei musculare şi a durerii descrise de pacienţi (Mense, 1993).

9.1.2.1. Inducerea durerii musculare

Durerea poate fi indusă prin stimulare externă şi este denumită *durere exogenă*, după cum durerea apărută la nivel muscular fără implicarea stimulării externe este denumită *durere endogenă* (vezi tabelul 2).

Tabelul 2. *Clasificarea modelelor umane de durere experimentală*

Durere endogenă	*Durere exogenă*
Ischemică	Stimulare electrică
Indusă prin contracţii repetate	Stimulare mecanică
contracţii concentrice dinamice	
contracţie izometrică	
contracţie dinamică excentrică	Stimulare chimică

Modele exogene

Stimularea electrică intramusculară poate determina durere profundă, dar senzaţia este confundată ca urmare a activării contracţiilor musculare (Vecchiet *et al.*, 1987). De aceea, stimularea intraneuronală a aferenţelor nervoase musculare determină durere musculară selectivă ce creşte în suprafaţă o dată cu creşterea intensităţii durerii.

Se poate utiliza şi injectarea locală a unei soluţii saline hipertone, ce determină durere locală şi durere de însoţire, dar injectarea nu activează selectiv nociceptorii; durerea este influenţată de volumul injectat şi de viteza de injectare, precum şi de concentraţia soluţiei saline (Vecchiet *et al.*, 1987). În 1997 a fost făcută o evaluare sistematică a parametrilor de injectare, în paralel cu evaluarea parametrilor durerii (intensitate, tip şi aspecte legate de localizare, dar şi de durerea de însoţire) (Graven-Nielsen *et al.*, 1997[1]). Autorii susţin acest model experimental datorită posibilităţilor sale de a oferi descrieri detaliate ale efectelor motorii şi senzoriale, dar şi datorită faptului că este un model bun de evaluare a durerii de însoţire de la nivelul structurilor osteomusculare (Graven-Nielsen *et al.*, 1997[1]).

Modele endogene

Durerea ischemică reprezintă un model clasic, utilizat pentru determinările umane în evaluarea analgeziei (Smith *et al.*, 1968).

Metodologia cuprinde aplicarea unui garou strâns la nivel muscular şi se efectuează o serie de contracţii musculare voluntare, după care apare o senzaţie neplăcută dureroasă, tonică. Nivelul durerii depinde de numărul contracţiilor musculare, de forţa utilizată şi de durata exerciţiului. Acest model induce o durere eficientă la nivel muscular, dar la durere contribuie şi alte componente anatomice implicate: piele, periost, ţesut subcutanat. Acest model este bun pentru studiile care necesită un stimul dureros tonic (Vecchiet *et al.*, 1988).

Contracţia excentrică determină o sensibilitate dureroasă sau o durere musculară întârziată, cu un mecanism determinant diferit de cel ce implică durerea ischemică (Abraham, 1977). Studiile arată implicarea unei leziuni ultrastructurale musculare sau la nivelul ţesutului conjunctiv (Newham *et al.*, 1994). Studii utilizând topic antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au arătat implicarea în acest tip de durere a mediatorilor inflamatori ce aparţin prostaglandinelor (Svensson şi Arendt-Nielsen, 1995).

9.1.2.2. Evaluarea durerii musculare

Durerea musculară indusă poate fi evaluată atât prin determinarea *componentei senzoriale*, cât şi *a efectului său asupra funcţiei motorii*.

Evaluarea componentei senzoriale implică determinarea durerii musculare, dar şi a structurilor somatice în legătură cu zonele dureroase asociate.

Tabelul 3. *Tehnici de evaluare a durerii musculare induse experimental*

Evaluare senzorială	Evaluarea efectelor motorii
Sensibilitate musculară Evaluare verbală Scala Vizuală a Durerii (VAS) Scala Verbală a Durerii Chestionarul McGill	Electromiografie Electrozi de suprafaţă Electrozi tip ac Electrozi implantaţi
Teste psihofizice Pragul durerii	Înregistrarea mişcărilor Sirognatografie (mişcările mandibulare) Sisteme optoelectronice
Durerea asociată Distribuţia durerii Aria Modificări somatosenzoriale	Forţă Dinamometru Platforme pentru forţă

(*apud* Arendt-Nielsen, L., „Experimental pain", in *Progress in Pain Research and Management*, vol. 8, IASP Press, Seattle, 1998)

Evaluarea verbală a intensităţii durerii musculare, ca şi a altor caracteristici subiective ale durerii este clar necesară pentru studiile clinice şi experimentale. Scalele Vizuale, Verbale, cât şi chestionarul McGill sunt asemănătoare din multe puncte de vedere şi sunt utile evaluării de intensitate şi calitate a durerii (Gracely, 1995).

Studiile experimentale au arătat cele mai frecvente descrieri în cuvinte ale durerii, cum sunt: „înţepătură, sfredelire, sâcâitoare" (Graven-Nielsen *et al.*, 1997[1]). Intensitatea durerii musculare este uşor măsurată utilizând VAS. Dar intensitatea este doar una din laturile durerii experimentale şi de aceea scala ar trebui utilizată şi pentru determinarea neplăcerii şi influenţării psihice. Descrierile verbale ale senzaţiilor dureroase sunt importante pentru că sensibilitatea musculară şi durerea musculară pot fi determinate de mecanisme diferite.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea testelor psihofizice în asociere cu evaluarea verbală au scos în evidenţă reducerea pragului dureros la pacienţii cu afectare osteomusculară, comparativ cu pacienţii sănătoşi (Reid *et al.*, 1994).

Studiile experimentale au scos în evidenţă reducerea pragului dureros la muşchii care, anterior cu 24 de ore, au fost expuşi unor injectări de soluţie salină hipertonă, fenomen ce ar putea indica hiperalgezie intramusculară (Vecchiet *et al.*, 1993).

9.1.2.3. Inducerea şi evaluarea sumării durerii musculare

Microstimularea intraneuronală a aferenţelor nociceptive musculare determină durere musculară şi senzaţie dureroasă de însoţire dependentă de timpul de stimulare (sumare temporală), dar şi de numărul aferenţelor stimulate (sumare spaţială) (Marchettini, 1993 ; Simone *et al.*, 1994).

Graven-Nielsen a efectuat multe studii asupra sumării durerii musculare şi a observat creşterea percepţiei dureroase, ca şi a suprafeţei durerii de însoţire, după injectări repetate la un interval de 90 s, percepţia crescând mai puţin la modelele la care injectarea a fost efectuată la un interval de 360 s (Graven-Nielsen *et al.*, 1997). Multe studii au arătat o corelare strânsă între intensitatea durerii musculare şi durerea de însoţire, fenomen ce confirmă observaţiile referitoare la hiperalgezia cutanată secundară (Torebjork *et al.*, 1984).

Durerea cronică osteoarticulară răspunde mai bine la un tratament cu un inhibitor de NMDA precum ketamina, decât la un tratament convenţional cu morfină, ceea ce confirmă rolul hiperexcitabilităţii centrale în inducerea acestui tip de durere (Sorensen *et al.*, 1995). Din aceste studii reiese că sumarea centrală a aferenţelor nociceptive de la nivel muscular şi de la zonele cu durere de însoţire va determina durere exagerată dacă condiţiile osteoarticulare respective implică existenţa hiperexcitabilităţii.

Durerea musculară indusă experimental prin injectare de soluţie salină hipertonă apare cu durere de însoţire cutanată şi musculară, dar şi cu modificări de sensibilitate. Există controverse legate de tipul de modificare a sensibilităţii, dacă este hipo- sau hiperestezie (Feinstein *et al.*, 1954). Durerea de însoţire este un fenomen central, din moment ce persistă după anestezierea ariei de proiecţie a durerii de însoţire (Feinstein *et al.*, 1954).

9.1.3. Durerea viscerală

Organele interne sunt dificil de studiat din punctul de vedere al durerii experimentale, comparativ cu tegumentul şi musculatura ; pe de altă parte, căile durerii viscerale nu sunt complet individualizate şi încă mai există controverse legate de acest aspect anatomo-fiziologic. Persistă multe semne de întrebare, cum ar fi nivelul durerii, ce poate fi inferior în cazul secţionării unor viscere, în timp ce un „mic" ulcer duodenal induce o durere intensă. Cele mai multe studii se axează pe investigarea tractului gastrointestinal, pentru că cele mai multe suferinţe sunt legate de această localizare.

9.1.3.1. Inducerea durerii viscerale

De la nivelul tractului gastrointestinal (TGI) pornesc multiple modalităţi senzoriale : chimice, termice şi mecanice. Modul de stimulare considerat de autori ca fiind adecvat şi apropiat de condiţiile naturale este distensia. Din cauza complexităţii acestui mod de stimulare ce detemină şi interferenţe la nivel intestinal, au fost introduse o serie de metode ce încearcă

Scanned with OKEN Scanner

să aprecieze problema global. Este vorba de tehnica de *impedanţă planimetrică*, ce poate măsura proprietăţile senzoriale şi mecanice concomitent cu diametrul esofagian. Astfel, s-a stabilit că factorul ce determină durerea este presiunea exercitată la nivelul peretelui şi nu volumul balonului umflat, iar pragul durerii poate fi stabilit prin creşteri progresive ale presiunii (Rao *et al.*, 1996).

Se utilizează şi stimularea electrică transmucoasă, ca o stimulare nespecifică, dar trebuie luate măsuri de aspirare a gazului intraluminal, cu electrozii plasaţi de fiecare parte a zonei de aspirare, pentru a evita explozia gazului intestinal. Şi în acest caz, receptorii nu sunt stimulaţi, ci doar fibrele aferente, iar impedanţa electrozilor trebuie verificată, pentru păstrarea unui nivel constant al energiei eliberate local (Bigard *et al.*, 1979).

Utilizarea căldurii pentru stimulare esofagiană a precizat localizarea senzaţiei ca fiind retrosternal, iar uneori în partea superioară a toracelui. Utilizarea de pulsiuni termice cu circuite de apă cu temperatură controlată a scos în evidenţă percepţia sub formă de cald sau ca senzaţii de presiune (Villanova *et al.*, 1991).

Diferitele modalităţi de stimulare termică, mecanică sau electrică pot fi utilizate pentru a studia diferitele afecţiuni ale TGI şi ale posibilităţilor terapeutice, dar s-au observat o serie de greutăţi în studiul experimental uman:

a) absenţa tehnicilor experimentale pentru a studia efectele diferenţiat;
b) variabilitate mare la nivel individual, dar şi între indivizi.

9.1.3.2. Evaluarea durerii viscerale

Sunt tot două aspecte foarte important de evaluat: *sensibilitatea viscerală*, alături de *fenomenele legate de durerea de însoţire*.

Au fost utilizate diferite modalităţi de abordare pentru a determina pragul durerii la distensie. Distensia a fost crescută gradat urmărind relaţia stimul – răspuns, iar intensitatea şi calitatea durerii au primit un scor (Azpiroz, 1995).

Utilizând stimulii electrici şi distensia la nivelul intestinului şi urmărind relaţia stimul – răspuns, se observă inducerea unei distanţe mari între percepţie şi pragul de disconfort (Abraham, 1977).

A fost utilizată SVD pentru a evalua intensitatea durerii în timp, dar şi suprafaţa durerii de însoţire. Deşi această suprafaţă necesită o măsurătoare simplă, s-a observat că poate furniza date importante prin posibilitatea de a reflecta modificările centrale neuroplastice (Ness şi Gebhart, 1990; Mayer *et al.*, 1995). Ca reprezentare clinică, pacienţii cu dispepsie acuză creşterea sensibilităţii dacă apare distensia gastrică, ceea ce sugerează implicarea hipersensibilităţii gastrice (Coffin *et al.*, 1994[1]).

Pentru determinarea căilor durerii viscerale, s-au utilizat diferite reacţii fiziologice. Astfel, a fost observată inhibiţia reflexului de retragere determinat de durere indus de distensia părţii proximale a stomacului, fenomen dependent de volumul distensiei. Această inhibiţie ar putea fi rezultatul controlului descendent inhibitor iniţiat de stimularea viscerală (Bouhassira *et al.*, 1994). Acelaşi fenomen inhibitor poate fi indus şi în cazul stimulării electrice a mâinii pentru a determina durere, ceea ce produce creşterea toleranţei faţă de distensia intestinală (Coffin *et al.*, 1994[2]).

Au fost descrise şi potenţiale evocate la nivelul vertexului după stimularea diferitelor regiuni ale TGI, fie după stimulare mecanică sau electrică a esofagului (Frobert *et al.*, 1994). La pacienţii cu durere ce mimează angina pectorală dar cu aspect normal la coronarografie, potenţialele cerebrale evocate de stimularea electrică esofagiană sunt mult mai mici decât la subiecţii martor (Frobert *et al.*, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Autorii sunt în general de acord că durerea viscerală este mult mai complexă decât durerea cutanată şi sunt puse la punct câteva proceduri directe şi indirecte pentru investigarea mecanismelor durerii viscerale la om.

9.1.3.3. Inducerea şi evaluarea sumării în cadrul durerii viscerale

Există o serie de studii ce au pus în evidenţă sumarea temporală sau cea spaţială, cu implicarea lor în durerea viscerală. Utilizarea stimulării prin distensie colică în cicluri de 10 a câte 30 de secunde fiecare a determinat creşterea intensităţii dureroase, precum şi a suprafeţei durerii de însoţire, ceea ce sugerează că stimuli repetaţi determină o hiperexcitabilitate centrală asemănătoare cu cea determinată de stimularea repetitivă a aferenţelor musculare sau cutanate (Ness *et al.*, 1990).

S-a observat că stimularea electrică continuă a intestinului timp de 30-120 s determină o creştere progresivă a suprafeţei durerii de însoţire, pe măsură ce timpul de stimulare a fost crescut, ceea ce susţine caracterul dinamic al ariei durerii de însoţire (Arendt-Nielsen *et al.*, 1997). Susţinerea acestui aspect apare şi din rezultatele obţinute prin inhibarea nocicepţiei viscerale prin administrarea de antagonişti ai receptorului NMDA (Cervero, 1995).

Durerea de însoţire este considerată a fi manifestarea hiperexcitabilităţii centrale, legată de influxul nociceptor visceral. Aceasta este considerată ca fiind echivalentul hiperalgeziei secundare după stimularea fibrelor C cutanate. Intensitatea şi întinderea hiperalgeziei depind de durata şi implicarea sumării centrale după stimularea viscerală. Explicarea durerii de însoţire pare să fie legată de mecanisme centrale ce implică talamusul alături de o serie de elemente periferice precum activarea eferenţelor ganglionare simpatice. Stimularea aferenţelor viscerale poate determina hiperalgezie şi alodinie la nivelul structurilor somatice precum piele, muşchi, tendoane, fascii, os, considerată durere de însoţire. Evaluarea nivelului-prag al durerii în zona de însoţire arată o scădere a pragului dureros. Pentru studiile experimentale este obligatorie înregistrarea durerii de la nivelul regiunilor superficiale somatice, pentru a exclude efectele generale. În astfel de situaţii este importantă selectarea dermatoamelor cu sau fără aferenţe convergente de la nivelul viscerelor stimulate. Dar sunt necesare încă studii asupra hiperexcitabilităţii viscerale şi asupra fenomenelor de însoţire pentru înţelegerea mecanismelor durerii viscerale (Arendt-Nielsen, 1997).

9.1.4. Durerea experimentală de însoţire în evaluarea clinică a durerii

Utilizarea stimulării experimentale în clinică asigură o legătură esenţială între laborator şi evaluarea clinică a durerii. În acest context, stimularea experimentală a durerii are două aspecte :

- aspectul de însoţire psihofizic ;
- aspectul modulării percepţiei durerii experimentale.

9.1.4.1. Latura psihofizică

Pacientul utilizează descrierile verbale sau scalele vizuale analoage pentru a grada atât amplitudinea durerii, cât şi mărimea scurtei senzaţii, evocată de stimuli de intensităţi diferite administraţi în secvenţele alese. Ei compară amplitudinea durerii lor clinice cu

durerea produsă de stimularea experimentală, prin diferite metode de comparare. Acest mod duce la două măsurători ale durerii clinice: una rezultată din gradarea directă şi una prin gradarea combinată a durerii experimentale cu durerea comparată.

Diferite studii au confirmat valoarea metodelor – pentru durerea acută dentară, durerea lombară sau cea din sindroamele dureroase miofasciculare –, demonstrând compatibilitatea scalelor (Gracely, 1984; Heft *et al.*, 1980; Price *et al.*, 1984).

Metodele ce evaluează acurateţea raportării pot fi utile atât pentru identificarea subiecţilor neadaptabili cercetării, cât şi pentru evaluarea veridicităţii rapoartelor clinice asupra durerii (Gracely, 1995).

Actualmente, unii autori consideră că studiul durerii, evaluarea, chiar tratamentul sunt într-un impas datorat prăpastiei apărute între diferitele ramuri medicale. Este vorba de descoperirile legate de secvenţa ADN a receptorilor, identificarea canalelor ionice implicate în producerea durerii şi introducerea în practica clinică a acestor dezvăluiri. Autorii sugerează modificarea evaluării, clasificării, diagnosticului, încercându-se realizarea unui protocol de evaluare a durerii pentru utilizarea clinică bazat pe analiza durerii şi definit prin mecanismele descrise ale durerii. Scopul este de a evalua sensibilitatea dureroasă de bază şi modificarea ei prin obţinerea de la pacient, în timpul unui interviu, a aspectelor-cheie ale simptomelor. Aceasta necesită o înregistrare clinică diferită a durerii, bazată pe calitatea durerii aşa cum este descrisă de pacient, privită prin întrebări atente, indirecte, şi nu o evaluare obişnuită globală. Această înregistrare va suplimenta istoricul standard şi examinarea clinică a pacientului ce include testarea senzorială până la simptomele descrise. Este inclusă o parte ce permite evaluarea sensibilităţii bazale dureroase prin determinarea selectivă a naturii simptomelor resimţite de individ.

Autorii consideră că planul de evaluare a durerii poate ajuta descompunerea durerii în mai multe elemente ce reflectă unele dintre diferitele mecanisme majore. Sunt necesare studii pentru validarea unei noi tehnici de investigare a durerii (Woolf, 1999).

9.1.4.2. Modularea percepţiei durerii experimentale

Modularea percepţiei este privită ca o posibilitate utilă de a măsura indirect senzaţia dureroasă în clinică (Gibson *et al.*, 1991).

În general, efectele includ creşterea detectării pragului, creşterea gradării durerii supraliminale, a scăderii toleranţei şi a scăderii abilităţii de diferenţiere între senzaţii. Se observă o mare variabilitate, iar efectele nu sunt oricând detectate, astfel încât utilitatea acestor măsurători încă nu este cunoscută.

Pacienţii cu durere cronică apreciază corect dimensiunile elementelor implicate prin descrierea intensităţii senzaţiilor durerii, dar au dificultăţi în descrierea elementelor de neplăcere. Acest aspect a fost descris şi de alţi autori, ce remarcă modificarea evaluării psihofizice a analizei durerii de către durerea cronică (Seltzer şi Seltzer, 1986).

Toate datele menţionate mai sus susţin ideea scopurilor multiple pentru studierea durerii experimentale la voluntarii normali, cu utilizarea de metode specifice ce pot fi mai utile pentru scopuri specifice. În 1983, Gracely propunea o metodă ideală ce ar trebui să aibă o serie de proprietăţi (Gracely, 1983), după cum urmează:

9.1.4.3. Proprietăţile unei evaluări ideale a durerii

1. *Să asigure o metodă sensibilă, dar fără posibilitatea de influenţare întâlnită la alte metode de evaluare.*

Influenţarea se referă la aşteptările subiectului, dar şi ale experimentatorului; influenţa unor elemente importante externe, ca şi efectele secundare ale drogurilor şi implicarea scalelor psihofizice. Multe studii au ca scop principal identificarea şi reducerea acestor influenţe.

2. *Să asigure o informare imediată asupra acurateţii şi credibilităţii.*
   Măsurătorile experimentale ale durerii ar putea fi îmbunătăţite prin identificarea subiecţilor care, prin opţiune sau abilitate, execută corect sau nu o procedură de evaluare.
3. *Să separe aspectele senzorial-discriminative ale durerii de calităţile sale hedonice.*
   Separarea între neplăcere şi intensitatea senzaţiei dureroase a fost specificată, dar ele variază independent între subiecţi şi pot fi afectate diferenţial prin măsurile de control asupra durerii.
4. *Să evalueze durerea experimentală şi clinică cu aceleaşi scale, permiţând compararea.*
   Scalele utilizate pentru gradarea durerii experimentale pot fi utilizate pentru a evalua mecanismele clinice ale durerii şi, complementar, la evaluările durerii clinice.
5. *Să asigure scale absolute, care să permită evaluarea în timp a durerii în grupe şi între grupe.*

„Absolut" se referă la evaluarea senzaţiei, comparată cu un standard intern sau extern. Evaluarea absolută nu ar trebui să fie influenţată de contextul senzorial, cum ar fi nivelul şi frecvenţa altor senzaţii apărute în cadrul evaluării, determinate de stimulare. Măsurătoarea relativă se referă la compararea mărimii unei senzaţii cu cele ale altor senzaţii, aşa cum se face pentru unele evaluări. În cadrul lor se urmăresc diferenţele de senzaţii determinate de stimuli diferiţi sau se evaluează modificările de durere după o intervenţie, situaţie în care multe scale oferă rezultate satisfăcătoare.

Evaluările între grupe diferite din punct de vedere cultural sau care se referă la durerea postoperatorie după două proceduri diferite necesită un nivel absolut, pentru că nu există un element anterior de comparaţie. Pentru o evaluare longitudinală este necesară măsurătoarea absolută.

Aceste puncte sunt necesare ca repere iniţiale ale dezvoltării şi evaluării scalelor durerii. În 1989, McArthur a mai propus două proprietăţi de adăugat listei anterioare (McArthur *et al.*, 1989):

- *Să asigure o metodă predictivă asupra răspunsului la durere al subiectului în viitor.*
- *Să asigure estimarea încrederii asupra unor astfel de predicţii.*

Aceste proprietăţi seamănă cu unele puncte din lista de cinci, cu deosebirea că aceste ultime două puncte au în vedere mai mult predicţia efectului decât o evaluare prezentă.

După cum am văzut, studierea durerii implică o cercetare experimentală cu eliberarea unui stimul dureros. Alegerea stimulului ar trebui făcută în funcţie de proprietăţile sale şi de necesităţile studiului.

Beecher a descris în 10 puncte proprietăţile unui stimul dureros ideal (Joyce *et al.*, 1975):

- *să poată fi aplicat părţilor corpului ce prezintă variaţii neurohistologice minime între indivizi*;
- *să determine leziuni tisulare minime*;
- *să prezinte o relaţie între nivelul de stimulare şi intensitatea durerii*;
- *să asigure informaţii asupra diferenţierii între stimuli*;
- *să permită stimulări repetabile, fără interacţiuni temporale*;
- *să poată fi aplicat simplu şi să producă o senzaţie dureroasă distinctă*;
- *să permită o detectare măsurabilă a calităţilor durerii*;
- *să determine o senzaţie perceptibilă*;
- *să prezinte o corelaţie cu doza analgezică*;
- *să fie aplicabilă atât la om, cât şi la animal.*

Scanned with OKEN Scanner

Şi pentru aceste date, unii autori au sugerat elemente suplimentare (Gracely, 1984) :

- *să intre în acţiune rapid – inducerea rapidă şi controlabilă a stimulului este necesară când evenimentul determinat de stimulare trebuie fixat clar în timp, cum ar fi studiile ce măsoară activitatea corticală şi musculară* ;
- *să fie scurt în timp – pentru stimulii repetitivi cu frecvenţă mare (la 1-3 s). După cum s-a precizat, acest tip de stimulare duce la suprimarea primei senzaţii mediate de fibrele Aδ, cu sumarea celei de-a doua senzaţii mediate de fibrele C. Această disociere nu poate fi demonstrată prin căldura radiantă, care nu se termină brusc* ;
- *să fie naturală – stimularea electrică îndeplineşte dezideratele anterioare, dar excită direct axonii aferenţi, ceea ce duce la aferenţe simultane cu o spaţiere şi un caracter temporal, nenatural. De aceea nu pot fi evaluate mecanismele durerii de la nivelul receptorului şi pentru evaluarea analgeziei în mod natural. Aproape toate celelalte metode asigură o stimulare naturală (de la laser la capsaicină)* ;
- *să fie repetabilă, cu efecte temporale minime – o stimulare repetitivă sau continuă poate duce la percepţia unei senzaţii crescătoare sau descrescătoare. O creştere a intensităţii senzoriale poate apărea, după sensibilizarea receptorilor dureroşi, la periferie* (LaMotte *et al.*, 1982 ; Meyer *et al.*, 1985) *sau o sumare temporală – la niveluri spinale* (Price *et al.*, 1977). *Scăderea percepţiei poate apărea datorită supresiei eferenţelor de la nociceptori sau a unor procesări mai centrale* (Ernst *et al.*, 1986). *Alegerea stimulului şi a parametrilor lui poate spori efectele de sensibilizare, de supresie sau sumare. În alte studii poate reduce efectele, acolo unde reproducerea stimulării este necesară* ;
- *să ofere obiectivitate – sensibilitate similară, la subiecţi diferiţi. Multe studii compară doar sensibilitatea dureroasă, nu şi modificarea sensibilităţii după o intervenţie (aceste studii sunt valide doar cu stimularea termică sau electrică cutanată, ce oferă efecte clare)* ;
- *să stimuleze un grup restrâns de aferenţe primare. Căldura aplicată tegumentar, stimularea electrică dentară, capsaicina activează predominant fibrele nociceptive. Alte metode – stimulii mecanici – pot activa aferenţe cutanate de presiune cu prag mic, dar şi sistemele receptoare profunde, stimulii electrici pot activa toate tipurile de fibre şi evită receptorii. Aceşti stimuli determină un colaj de senzaţii separate, multe fără legătură cu nocicepţia. Metodele recente de stimulare electrocutanată reduc contribuţia aferenţelor nociceptive primare* (Bromm, 1989).

9.2. Evaluarea durerii la persoanele cu durere

După cum s-a arătat, evaluarea durerii la persoanele ce acuză dureri este o etapă obligatorie în analiza fenomenului, pentru a putea întreprinde un tratament eficient.

Conceptul de durere şi măsurarea ei a început cu stabilirea relaţiei între mărimea leziunii şi intensitatea durerii resimţite, relaţie discutată din punct de vedere filosofic şi mai puţin medical. Ca etapă importantă, a urmat – în secolul nostru – teoria controlului de poartă asupra durerii (Melzack şi Wall, 1965). Apoi cei doi autori au recunoscut importanţa factorilor psihologici asupra senzaţiilor dureroase, adică a factorilor culturali, implicarea momentului şi a situaţiei nou-create asupra subiectului, ce poate determina anxietate, frică şi modificarea sensibilităţii la durere. Aceste aspecte sunt valabile pentru durerea acută, pentru că la durerea cronică apar probleme mai complicate, datorită dispariţiei legăturii directe (cel puţin după un timp) între leziune şi durerea descrisă (de exemplu, durerea lombară, care nu are o cauză organică ce poate fi descoperită).

Tipul de evaluare variază după specificul circumstanţelor. În cadrul durerii acute, atenţia este axată pe componentele senzoriale ale intensităţii, localizării şi pe caracteristicile temporale. La pacienţii cu durere cronică sau recurentă, atenţia este dedicată factorilor psihosociali şi comportamentali, iar procesul de evaluare poate ajuta determinarea interacţiunii dintre elementele biomedicale, psihologice şi sociale ce influenţează aspectul, severitatea şi persistenţa durerii şi afectării sistemice.

De aceea studiul durerii la persoanele cu dureri este foarte important. Măsurarea durerii este capitală pentru a evalua intensitatea iniţială, calităţile ei percepute de pacient şi durata durerii, precum şi variaţia ei în timp, pentru a stabili un diagnostic cât mai aproape de adevăr.

De aceea, după Melzack şi Katz (1994), măsurarea durerii este importantă:

1. pentru a determina intensitatea, calitatea şi durata durerii;
2. pentru a ajunge la diagnostic;
3. pentru a conduce la alegerea tratamentului;
4. pentru a evalua eficienţa relativă a diferitelor tratamente.

9.2.1. Dimensiunile experienţei dureroase

Prin cele două laturi ale sale, durerea devine importantă, cere atenţie imediată şi perturbă gândurile şi comportamentul. Durerea determină motivaţia ce conduce organismul către activităţi direcţionate spre oprirea cât mai repede a durerii. Dacă se ia în calcul doar aspectul senzorial al durerii şi se ignoră aspectul afectiv-volitiv, atunci se pierde una din laturile poate mai ascunse ale durerii, dar nu mai puţin importantă. Durerea fiind văzută în general ca percepţie, cu recunoaşterea completă a experienţei trecute şi a influenţelor cognitive, se uită dimensiunea ei motivaţională.

Trei întrebări principale ar trebui să ghideze evaluarea celor ce acuză dureri, după cum se precizează într-o News Letter de la IASP din 1993:

1. Cât de mare este leziunea pacientului (afectarea fizică)?
2. Cât de mare este afectarea determinată de boală (cât suferă pacientul şi dacă nu este capabil să întreprindă activităţile obişnuite)?
3. Comportamentul pacientului este corespunzător bolii sau leziunii sale? (Simptomele sale par a fi amplificate de factori psihosociali, motive sociale sau sunt intenţionat exagerate?)

Aceste elemente i-au determinat pe Melzack şi Casey (Melzack şi Perry, 1975) să atragă atenţia asupra celor trei dimensiuni majore ale durerii:

- *aspectul Senzorial-Discriminativ*;
- *aspectul Motivaţional-Afectiv*;
- *aspectul Cognitiv-Evaluativ*.

Ei au mers mai departe, susţinând că aceste dimensiuni ale experienţei dureroase sunt subordonate unor sisteme fiziologice specializate, de la nivel cerebral.

Primul aspect este influenţat în special de sistemul spinal cu conducere rapidă.

Al doilea aspect, cu componenta sa hedonică, duce la o activare nervoasă la nivelul structurilor reticulare şi limbice influenţate în special de sisteme spinale cu conducere lentă.

Al treilea aspect este sub controlul sistemului neocortical, care procesează informaţiile primite în termeni de experienţă trecută şi exercită controlul asupra activităţii discriminative.

Scanned with OKEN Scanner

Autorii consideră că aceste trei categorii de activitate interacţionează între ele, pentru a asigura :

- *o informaţie perceptuală asupra localizării, amplitudinii şi a proprietăţilor temporo-spaţiale ale stimulului nociceptiv* ;
- *o tendinţă motivaţională, ce explică evoluţia spre fugă sau atac* ;
- *o informaţie cognitivă, bazată pe experienţa trecută şi pe probabilitatea evoluţiei determinate de posibile soluţii* (Melzack şi Perry, 1975).

Toate cele trei categorii de activitate pot influenţa evoluţia răspunsului la durere al subiectului.

9.2.1.1. Limbajul utilizat pentru descrierea durerii

În multe situaţii, pacientul nu-şi poate găsi cuvintele pentru a descrie durerea pe care o resimte. Acest fenomen este legat de dificultatea găsirii pe moment a legăturii între ceea ce simte şi noţiunea ce nu are o corespondenţă în memoria individuală. În aceste situaţii sunt utilizaţi termeni precum rupere, sfâşiere, înjunghiere, împuşcătură, dar neavând referinţele obiective obişnuite (aşa cum suntem obişnuiţi când comparăm), cuvintele ne pot părea absurde, ireale. De aceea unii pacienţi utilizează expresia „ca şi când" pentru a sublinia verbal descrierea experienţei sale dureroase.

În aceste condiţii apare necesitatea măsurării durerii. Este important să ştim dacă, într-un moment, diferiţi pacienţi au dureri asemănătoare, dar şi acţiunea unui medicament şi gradul său de eficienţă. Măsurătoarea încearcă să ne transforme senzaţia în numere, care pot fi comparate.

Una dintre metodele cel mai frecvent utilizate este scala de gradare, de evaluare.

9.2.2. Scalele de evaluare

Acestea cuprind :

- *scale verbale – Verbal Rating Scales (VRS) – cu gradele : uşor, moderat, sever* ;
- *scale numerice – Numerical Rating Scales – de la 1-100* ;
- *scale analoage vizuale – Visual Analogue Scales (VAS).*

Toate aceste scale sunt folosite cu succes în mai toate spitalele, pentru gradarea durerii.

Utilizarea lor duce la evaluarea unei singure calităţi a durerii, ce variază în intensitate (Beecher, 1959).

Scala vizuală analoagă

Această scală permite o determinare simplă, eficientă a intensităţii durerii, utilizată larg atât în cercetare, cât şi în clinică, unde determinarea rapidă a durerii este necesară, permiţând obţinerea unor valori numerice reproductibile. Cea mai utilizată formă de VAS constă într-o linie de 10 cm, orizontală (Huskisson, 1983) sau verticală (Sriwatanakul *et al.*, 1983), având la capete notaţiile : „Fără durere" la nivelul 0 şi „Durerea cea mai mare" la nivelul 10. Pacientul este instruit să pună un semn pe linie, acolo unde consideră că s-ar situa nivelul

senzaţiei sale dureroase. Distanţa de la capătul 0 este nivelul vizual analog al durerii sale, utilizat ca index numeric al severităţii durerii.

VAS este sensibilă la procedurile farmacologice şi nefarmacologice, ce pot modifica experienţa dureroasă (Belanger *et al.*, 1989 ; Choiniere *et al.*, 1990), şi se corelează cu măsurătorile durerii pe scalele verbale şi numerice (Ekblom şi Hansson, 1988).

Instruirea pacienţilor pentru a grada sau evalua în procente eliminarea durerii utilizând VAS poate introduce o sugestie nedorită (de exemplu dorinţa de schimbare, precum şi impactul memoriei), ceea ce reduce validitatea măsurătorii. Unii autori sugerează că o măsurătoare mai validă a modificărilor poate fi obţinută prin gradarea de către pacient a cantităţii absolute de durere, în diferite momente temporale, înainte şi după intervenţie (Ekblom şi Hansson, 1988).

O problemă interesantă este dezbătută într-un studiu din 1997, în care se pune întrebarea „Câţi milimetri reprezintă durerea moderată ? ". În mare, un scor peste 30 mm pe scala VAS ar corespunde durerii moderate de pe scala categoriilor, de patru puncte (Collins *et al.*, 1997).

În 1999, s-a sugerat utilizarea unui „carnet de durere" pentru pacienţii cu cancer, utilizând o scală numerică de la 0 la 10, numit Present Pain Intensity Score. Utilitatea acestei metode se datorează complianţei ce apare la pacienţii ce completează carnetul, complianţă ce variază în cursul zilei, dar şi pe perioade mai mari de timp (Abu-Saad, 1999).

Un avantaj major al VAS ca măsură a intensităţii senzoriale a durerii o reprezintă proprietatea ei de raportare (Price, 1988 ; Price *et al.*, 1983), comparativ cu alte metode de măsurare. Alte avantaje sunt :

- *uşurinţa de a o utiliza şi de obţinere a scorului* (Jensen *et al.*, 1986) ;
- *invazivitate minimă* ;
- *simplitate conceptuală ce-i asigură uşurinţa în instruirea pacientului* (Huskisson, 1983).

Dezavantajul principal al acestei scale este analiza unidimensională a durerii (Melzack, 1975). Deşi intensitatea este una dintre laturile importante ale durerii, termenul „durere" implică diverse calităţi. Fiecare durere are însă calităţi unice.

Cu toate dezavantajele descrise, în perioada postoperatorie, această metodă este cel mai des utilizată, iar în Franţa, printr-o circulară din 1998, Ministerul Sănătăţii recomandă utilizarea acestei scale ca metodă de evaluare de referinţă în unităţile sanitare (DGS/DH 98/586 1998).

Tot pe baza acestei scale de evaluare se indică măsurarea durerii pacientului în cadrul unui algoritm de preluare a pacientului de la internare şi care va fi evaluat de asistenta medicală, apoi de medic, elemente ce vor fi trecute într-un „carnet al durerii" care va prezenta evoluţia durerii, evoluţia sub tratament, precum şi gradul de satisfacere a nevoilor pacientului pe parcursul spitalizării (Dansault *et al.*, 1999).

Un studiu din 1999 a verificat modul de evaluare a durerii în legătură cu studiile de eficienţă a diferitelor analgezice, când se utilizează scala VAS şi Pain Relief Scores. Autorii arată modificarea interpretării în timp legat de a doua scală, ceea ce-i determină să sugereze utilizarea doar a primei scale pentru cuantificarea intensităţii dureroase ce se poate modifica sub tratament (Angst *et al.*, 1999).

Sunt studii ce prezintă argumente pentru utilizarea mediei obţinute după mai multe evaluări într-un timp dat a pacienţilor cu durere cronică. Această medie se arată ca fiind o evaluare mult mai credibilă şi mai validă comparativ cu o singură măsurare (Jensen şi McFarland, 1993).

Cu toate acestea, se caută alte forme de evaluare complexă a durerii. În acest sens, Melzack şi Torgerson (1971) au dezvoltat o evaluare ce explorează calităţile specifice ale durerii.

Scanned with OKEN Scanner

9.2.2.1. Chestionarul McGill asupra durerii

Realizarea lui a implicat mai multe etape, pentru clarificarea utilizării termenilor.

În prima parte a studiului, medici şi cadre universitare au fost rugate să clasifice 102 cuvinte – selectate din literatura clinică – ce descriau cel mai frecvent şi mai exact durerea. Aceste cuvinte au fost grupate în categorii mai mici, ce descriau distinct aspecte diferite ale experienţei dureroase. Pe baza datelor obţinute, cuvintele au fost catalogate în trei mari clase şi în 16 subclase. Clasele mari sunt următoarele:

1. *cuvinte ce descriu* ***calităţile senzoriale*** *ale experienţei dureroase, ca proprietăţi temporale, spaţiale, de presiune, termice*;
2. *cuvinte ce descriu* ***calităţile afective*** *în termeni de tensiune, teamă şi proprietăţi autonome, ce sunt părţi componente ale experienţei dureroase*;
3. *cuvinte* ***evaluative*** *ce descriu întreaga intensitate subiectivă a experienţei totale dureroase.*

Fiecare subclasă, cu o denumire descriptivă, constă dintr-un grup de cuvinte considerate de cei mai mulţi a avea calităţi similare. Unele cuvinte sunt sigur sinonime, altele par sinonime, dar variază în intensitatea descrisă, în timp ce unele prezintă diferenţe subtile de nuanţă (cu toată similitudinea), ce pot fi importante pentru pacientul care încearcă disperat să comunice medicului ceea ce simte.

A doua parte a studiului a constat în încercarea de a determina intensitatea dureroasă exprimată de cuvintele din fiecare subclasă. Medici, studenţi, pacienţi au fost solicitaţi să evalueze fiecare cuvânt în termeni de intensitate, pe o scală numerică, de la cea mai mică (uşoară) durere descrisă la cea mai mare sau de nesuportat. S-a constatat că o serie de cuvinte din fiecare subclasă au aceeaşi intensitate subiectivă în cele trei seturi. De exemplu, în subclasa spaţială, „împuşcătură" reprezintă o durere mai mare decât „pulsaţii", care, la rândul ei, este mai mare decât „smucitură". Deşi valoarea intensităţii scalelor diferă pentru cele trei grupe, toate trei concordă asupra poziţiei cuvintelor.

Chestionarul privind durerea a fost creat ca un instrument pentru evaluarea efectelor diferitelor metode de tratament al durerii. Avantajul său apare datorită nivelului mare de concordanţă între descrierile durerii şi aprecierile asupra valorii cuvintelor de către subiecţi cu niveluri culturale, socioeconomice şi educative diferite.

În plus faţă de lista de descrieri, chestionarul mai conţine un desen al corpului, pentru a prezenta distribuţia spaţială a durerii, precum şi cuvinte ce descriu proprietăţile temporale ale durerii şi descrieri ale intensităţii dureroase prezente. Aceasta este înregistrată cu numere de la 1 la 5, iar fiecare număr are asociat un cuvânt: 1 – uşoară, 2 – sâcâitoare, 3 – tulburătoare, 4 – oribilă, 5 – crucifiantă. Valoarea principală pe scală a acestor cuvinte alese din categoriile de evaluare este aproximativ egală, astfel încât reprezintă intervale egale şi sunt puncte de reper pentru specificarea intensităţii dureroase.

Într-un studiu preliminar, chestionarul durerii a constat în 16 subclase de descrieri, precum şi în informaţii suplimentare ce par a fi necesare pentru evaluarea durerii. Dar în scurt timp a devenit clar că unii pacienţi nu au toţi termenii necesari. Aceste cuvinte au fost apoi selectate din lista iniţială de cuvinte utilizate de Melzack şi Torgerson, au fost catalogate corespunzător şi aşezate în funcţie de valoarea lor, pe scală. Un alt set de cuvinte – rece, frig, a îngheţa – au fost utilizate de pacienţi în situaţii rare, dar au părut a fi esenţiale pentru o descriere adecvată a unor tipuri de durere. Astfel, patru subclase suplimentare au fost adăugate la lista cuvintelor chestionarului. Clasificarea finală pare a reprezenta cea mai plină de înţeles şi mai clară grupare de subclase, fără a pierde elemente ce reprezintă proprietăţi calitative importante.

Chestionarul, cunoscut sub numele de „Chestionarul McGill asupra durerii" (Melzack, 1975), a devenit un instrument larg utilizat atât clinic, cât şi în cercetare (Wilkie *et al.*, 1990). Este folosit astăzi în multe studii de evaluare, comparativ cu alte metode ce aşteaptă validarea clinică.

Măsurarea experienţei dureroase

Lista descrierilor din MPQ este citită pacientului, cu explicarea clară a elementelor, pentru a determina pacientul să aleagă doar acele cuvinte care descriu cel mai bine senzaţiile din momentul examinării. După ce pacienţii fac selecţia noţiunilor descriptive, se obţin trei indici majori, ce reprezintă criterii importante de gradare a durerii :

1. Indexul de gradare a durerii (IGD), ce se obţine din nivelul valoric al cuvintelor. În acest sistem de gradare, primul cuvânt din fiecare subclasă reprezintă cea mai mică durere, notată cu valoarea 1 ; cuvântul următor are valoarea 2 şi aşa mai departe. Prin sumare, valoarea numerică corespunzătoare noţiunilor alese de pacient va determina un scor. În acest fel se obţine un scor separat pentru *senzorial* (cu subclasele 1-10), *afectiv* (cu subclasele 11-15), *evaluativ* (subclasa 16) şi altele (subclasele 17-20). În plus, se va obţine un scor total (subclasele 1-20).
2. Numărul de cuvinte alese (NCA).
3. Numărul combinaţiilor de cuvinte alese, ca indicator al intensităţii dureroase, în momentul completării chestionarului.

Alţi autori au stabilit realizarea unui *raport al durerii* calculat pentru fiecare evaluare, prin împărţirea valorii determinate prin gradare la suma gradării, pre- şi postevaluare (Hartman şi Ainsworth, 1980).

În alt caz, cercetătorii împart suma obţinută prin evaluarea fiecărei dimensiuni la scorul total posibil, pentru o dimensiune, făcând astfel diferenţe între dimensiunile senzoriale, afective, evaluative şi celelalte dimensiuni, mai uşor interpretabile (Kremer *et al.*, 1982).

Se discută destul de mult pe tema chestionarului, argumentându-se că MPQ nu ia în calcul intensitatea adevărată a descrierilor verbale, pentru că sistemul de ordine, în gradare, pierde intensitatea precisă a valorii iniţiale din scala obţinută de Melzack şi Torgeson (Charter şi Nehemkis, 1983 ; Melzack şi Torgerson, 1971 ; Melzack *et al.*, 1985).

Astfel, se arată că descrierile afective au în general valori de scală mai mari decât valoarea cuvintelor senzoriale. Această afirmaţie devine evidentă dacă se ia în considerare că termeni ca „sfărâmare" şi „violentă" primesc valoarea 4, dar au ca valoare de scală 2,68, respectiv 4,26. Aceasta indică ultimul termen ca implicând o intensitate mai mare de durere decât primul.

Din acest motiv, Melzack (Melzack *et al.*, 1985) a creat o tehnică simplă pentru a converti valoarea obţinută prin gradare la valoarea echilibrată, ce aproximează mai exact scala de valori creată iniţial de Melzack şi Torgerson (Melzack şi Torgerson, 1971). Se consideră că utilizarea acestei proceduri ar putea creşte sensibilitatea în unele analize statistice (Melzack *et al.*, 1985).

Cu toate calităţile sale, sunt studii asupra durerii acute din perioada postoperatorie care arată preferinţa utilizatorilor (personalul medical), dar şi a pacienţilor, pentru scale de tip autoevaluare (Thomas *et al.*, 1998).

Utilitatea chestionarului

O măsurătoare trebuie să îndeplinească o serie de elemente pentru a putea fi luată în considerare : să fie validată, corectă, consistentă şi mai ales utilă.

MPQ pare să întrunească toate aceste puncte (Melzack, 1983 ; Wilkie *et al.*, 1990), asigurând totodată o cale relativ rapidă de a măsura experiența dureroasă subiectivă (Melzack, 1975).

Prezentat unui pacient, citindu-se fiecare subclasă, chestionarul poate fi completat în 5 minute. Se consideră că poate fi completat de pacient într-un mod simplu, ca un test tip hârtie-creion, deşi scorurile sunt diferite (Klepac *et al.*, 1981).

De la introducerea sa în 1975, MPQ a fost utilizat în peste 100 de studii de durere acută sau cronică şi studii de laborator. A fost tradus în mai multe limbi şi a determinat dezvoltarea unor chestionare similare în diferite ţări.

Pentru că durerea este o experiență personală, ne este imposibil să înțelegem durerea pe care o simte un pacient (cum ar fi durerea la naştere). La fel cum nici o persoană sănătoasă psihic nu poate şti cum este durerea crucifiantă, descrisă de un pacient psihotic (Veilleux şi Melzack, 1976). Dar MPQ ne asigură un instrument cu descrieri de senzaţii trăite (Veilleux şi Melzack, 1976).

Studiile recente indică faptul că fiecare tip de durere este caracterizat de o constelație distinctă de cuvinte. Există o consistență remarcabilă în alegerea cuvintelor de către pacienții ce suferă de sindroame asemănătoare (Katz, 1992 ; Van Buren şi Kleinknecht, 1979).

Într-un studiu din 1991, utilizând şi chestionarul MPQ la pacienţi cu durere cronică dar şi la subiecți voluntari, s-a observat că pacienţii cu durere cronică prezintă un prag ridicat pentru latura hedonică şi apreciază stimulii supraliminali ca fiind mai puţin intenşi decât grupul de control (Jensen şi McFarland, 1993).

Evaluarea chestionarului MPQ în cazul pacienţilor cu leziuni de coloană a fost făcută în 1996. Comparativ cu Interdisciplinary Pain Assessment of Spinal Cord Injury Patients, un instrument de măsurare creat de American Association of Spinal Cord Injury Nurses, MPQ, s-a dovedit a fi un sistem bun de măsurare cuprinzătoare a durerii, diferențiind experiența dureroasă a pacienţilor cvadriplegici de cei paraplegici (Quigley şi Veit, 1996).

Consistenţa şi validitatea MPQ

Au fost efectuate mai multe studii în care s-a verificat obiectivitatea adjectivelor în descrierea senzaţiilor. Deşi au fost testate pe grupe diferite de subiecţi, cu niveluri culturale diferite şi cu baze afectiv-educaționale variate, utilizarea descriptorilor – ca şi gruparea lor – se aseamănă foarte mult, dar au fost descoperite şi diferențe care sugerează posibile abordări alternative ale sistemului MPQ (Gaston-Johansson *et al.*, 1990 ; Reading *et al.*, 1982).

Studierea stabilităţii MPQ a fost verificată în sistemul testare-retestare a pacienţilor cu durere lombară, testări efectuate la intervale de câteva zile. Rezultatele au impresionat prin constanţă, deşi au existat unele fluctuaţii calitative care pot fi explicate prin variaţia temporală calitativă a durerii, cu toate că încă reprezintă aceeaşi durere la persoana ce o resimte (Love *et al.*, 1989).

În privința distincţiilor între dimensiunile senzoriale şi afective, acestea au corespuns în mai toate studiile care le-au utilizat. Semne de întrebare sunt legate de separarea aspectelor afective şi evaluative (Holroyd *et al.*, 1992 ; Reading, 1979). Au fost studii diferite, în funcţie de numărul de factori analitici utilizaţi şi anume : patru factori (Holroyd *et al.*, 1992 ; Reading, 1979), cinci factori (Crockett *et al.*, 1977) şi şase factori (Charter şi Nehemkis, 1983). Sursa majoră de neînţelegere pare a fi determinată de utilizarea unor grupe diferite de pacienți pentru aceste analize. Tipurile de durere utilizate sunt: cele experimentale, dismenoreea, durerile de spate şi cancer. Diferă şi numărul de cuvinte alese – în unele sunt puţine, în altele mai multe. De aceea, nu este surprinzător faptul că studiile bazate pe factorii analitici la diferiţi subiecţi au determinat mai multă confuzie decât să clarifice datele (Melzack şi Katz, 1994).

Un studiu relativ recent a confirmat structura în trei dimensiuni (senzorială, afectivă şi evaluativă) a MPQ (Turk *et al.*, 1985) tocmai prin evitarea acestor erori de tehnică.

Capacitatea discriminativă a MPQ

Unul dintre aspectele cele mai importante ale MPQ este capacitatea sa de a diferenţia diferitele sindroame dureroase. Un prim studiu în această direcţie a fost efectuat pe 95 de pacienţi ce sufereau de unul dintre cele opt sindroame dureroase cunoscute: nevralgie postherpetică, durerea membrului-fantomă, metastaze carcinomatoase, dureri de dinţi, boală degenerativă discală, artrită reumatoidă sau osteoartrită, dureri din perioada travaliului şi menstre. Analiza a remarcat o multitudine distinctivă de descrieri caracteristice pentru fiecare tip de durere. Prin clasificarea descrierilor de la fiecare pacient în una din categoriile diagnostice se obţine o repartiţie corectă în 77% din situaţii (Dubuisson şi Melzack, 1976).

Modul de descriere poate asigura baza de diferenţiere între două tipuri majore de durere lombară. Unii pacienţi au cauze fizice clare, precum discopatia degenerativă, în timp ce alţii suferă de durere fără să fi fost decelată o cauză fizică. Astfel, pacienţii cu dureri la care s-a descoperit o cauză organică utilizează tipare adjectivale de descriere diferite, comparativ cu cei consideraţi a avea cauze „funcţionale" (Leavitt şi Garron, 1980). Prin utilizarea unei versiuni modificate a MPQ, s-a ajuns la o concordanţă de 87% între diagnosticul medical şi clasificarea obţinută prin apelarea la tiparele adjectivale utilizate de pacienţi.

Un alt studiu a urmărit capacitatea discriminatorie a MPQ făcând diferenţierea între durerea din nevralgia trigeminală şi durerea atipică facială. Pe 53 de pacienţi, după o examinare neurologică şi după gradarea durerii utilizând scorul MPQ, s-a făcut o analiză discriminatorie a rezultatelor. Prin utilizarea a 7 moduri descriptive, s-a ajuns la un procent de 91% corectitudine de încadrare (Melzack *et al.*, 1986).

Descrierile verbale specifice ale MPQ pot face deosebiri între leziunile reversibile şi cele ireversibile ale fibrelor nervoase dentare, de exemplu (Grushka şi Sessle, 1984), şi durerea membrului inferior din neuropatia diabetică, comparată cu durerea determinată de alte cauze.

Jerome a arătat că MPQ poate face deosebire între cefalee, ca grup de sindroame, şi cefaleele vasculare (Jerome *et al.*, 1988).

S-a pus problema influenţei pe care repetatele măsurători ale durerii ar putea să o aibă asupra evaluării subiective. Un studiu din 1994 precizează că determinările zilnice nu alterează evaluarea durerii (Von Baeyer, 1994).

Este evident totuşi că posibilităţile de diferenţiere ale MPQ au limite. Un nivel crescut de anxietate şi alte tulburări psihice care pot induce scoruri mari afective pot influenţa capacitatea discriminativă (Kremer şi Atkinson, 1983), dar şi prin lipsa unor grupe de cuvinte ce ajută la diferenţierea unor sindroame specifice.

Din aceste studii a reieşit că există diferenţe cuantificabile prin care sunt descrise diferite tipuri de dureri şi că pacienţii cu aceeaşi boală sau sindrom dureros tind să utilizeze descrieri foarte asemănătoare, pentru a transmite ceea ce simt.

9.2.2.1.1. Forma prescurtată a chestionarului McGill (SF-MPQ)

În 1987, Melzack a creat o formă prescurtată a chestionarului, ce poate fi utilizată când timpul este limitat şi când sunt necesare mai multe informaţii de la pacient decât cele obţinute doar prin măsurători de intensitate, precum VAS sau PPI.

SF-MPQ constă în 15 cuvinte considerate a fi reprezentative, alese din categoriile *senzorială* (n=11) şi *afectivă* (n=4), preluate din forma standard a MPQ (ce devine astfel LF-MPQ).

VAS şi PPI sunt incluse pentru a asigura indicii de intensitate dureroasă. Descrierile au fost selectate pe baza utilizării mai frecvente de către pacienţii cu dureri acute, intermitente

Scanned with OKEN Scanner

şi cronice. A mai fost adăugat un termen, considerat a fi un adjectiv descriptiv important, discriminativ pentru durerea dentară – *rupere* (Grushka şi Sessle, 1984). Fiecare descriere are şi o scală de intensitate, unde pacientul gradează senzaţia: 0 – nimic, 1 – uşoară, 2 – moderată, 3 – severă.

Există o serie de autori care remarcă o bună corelare a formei prescurtate a chestionarului cu alţi indici de gradare pentru durerile majore – cum ar fi pentru aspectul *senzorial*, cu PRI-S, pentru cel *afectiv*, cu PRI-A, iar cel total cu PRI-T (Dudgeon *et al.*, 1992) –, fiind totodată sensibil la modificările clinice determinate de diferite tratamente – droguri analgezice, administrate pe cale generală sau subarahnoidiană şi peridurală (Harden *et al.*, 1991). Aspectul de corelare se menţine şi pentru tratamentele nefarmacologice, precum stimularea electrică nervoasă transcutanată (Melzack, 1987) şi tratamente calorice (Stelian *et al.*, 1992). Mai mult, validitatea formei prescurtate a fost prezentată într-un studiu realizat pe pacienţi cu dureri cronice din neoplazii, unde fiecare dintre scorurile separate PRI-S, PRI-A, PRI-T pe perioade de trei săptămâni au fost bine corelate cu scorurile calculate pentru forma prescurtată (Dudgeon *et al.*, 1992).

Un studiu ce examinează calitatea durerii experimentale într-un spital de recuperare fizică indică corelarea dimensiunilor senzoriale verificate prin forma prescurtată a chestionarului cu utilizarea de analgezice (Katz şi Vadnais, 1990).

În alt studiu, care a evaluat disconfortul după injectarea pe mamara internă de substanţă de contrast în timpul angiografiilor, a fost verificată din nou forma prescurtată a chestionarului (Dudgeon *et al.*, 1992; Miller şi Knox, 1992).

Datorită calităţilor semnalate, se produc tot mai multe forme adaptate pentru fiecare ţară în care se vor folosi aceste chestionare, deoarece termenii din engleză traduşi în limba ţării respective nu se pot alinia întotdeauna pe scala de evaluare, neavând aceeaşi pondere ca în original (Solcova *et al.*, 1990).

În 1996, de exemplu, a fost prezentat studiul asupra versiunii chineze a formei prescurtate a chestionarului (Wang *et al.*, 1996).

Experienţa multidimensională a durerii

Mai multe grupe de cercetători au evaluat structura teoretică a MPQ, utilizând metode de analiză a factorilor (Turk *et al.*, 1985; Holroyd *et al.*, 1992). Primul grup a tras concluzia că structura în trei module a MPQ (senzorială, afectivă şi evaluativă) este confirmată de analizele efectuate. Al doilea grup a remarcat că „structura cea mai clar interpretabilă" este asigurată de soluţia în patru factori obţinută prin rotaţia oblică în care doi factori senzoriali erau identificaţi alături de factorul afectiv şi de unul evaluativ (Turk *et al.*, 1985; Holroyd *et al.*, 1992). Ca şi alţi cercetători care au utilizat MPQ, ei au remarcat o serie de intercorelări între factori, astfel încât factorii măsuraţi nu ar mai fi distinctivi. Concluzia lor este că acest chestionar nu face o discriminare suficientă între factori şi de aceea doar PRI-T ar trebui utilizat în acest scop (Turk *et al.*, 1985).

Se pare că este o neînţelegere, pentru că multe alte studii prezintă MPQ ca o metodă eficientă de discriminare între cei trei factori, cu toate intercorelările existente (Gracely, 1992).

Pentru susţinerea eficienţei chestionarului, unii cercetători au arătat următoarele:

- metoda de analiză a factorilor poate fi inadecvată pentru studierea structurii factorilor din MPQ, deşi asigură informaţii utile asupra caracteristicilor pacientului. Astfel se face o distincţie între înţelesurile semantice şi înţelesul asociat (cum aranjează pacienţii descrierile din MPQ), pentru a sublinia că analiza factorială asigură ca finalul să depindă de modul în care pacientul alege cât mai specific descrierile din MPQ (Turk *et al.*, 1985);

- o corelaţie importantă între variabile nu înseamnă neapărat o reducere a capacităţii discriminatorii. Se face o paralelă cu vederea, unde creşterea intensităţii luminoase duce la o discriminare mai bună a calităţilor vizuale ale obiectelor. Similar este pentru auz. Calităţile vizuale sau auditive ale obiectelor prezintă o serie de intercorelări care dacă ar fi date la o parte, ne-ar priva de multe date importante şi ar reduce înţelesul universului (Gracely, 1992) ;
- Reading şi Newton au arătat diferenţe de percepţie a durerii uterine în funcţie de originea ei. Aspectul senzorial este primar în cazul durerii induse de un pesar, iar componenta afectivă primează în dismenoree (Reading şi Newton, 1977). Într-un alt studiu al acestor autori se subliniază că durerea acută este descrisă prin grupe de cuvinte senzoriale, iar durerea cronică – prin subgrupe de cuvinte afective şi de reacţie.

Prin hipnoză şi biofeedback se realizează reduceri ale dimensiunilor senzoriale şi afective, dar componenta afectivă prezintă reducerea cea mai importantă (Melzack şi Perry, 1975).

Alt aspect important relevat este acela de reducere a componentei senzoriale şi afective a durerii prin pregătirea naşterii, de exemplu, dar nu afectează dimensiunea evaluativă (Melzack *et al.*, 1981 ; Melzack, 1993).

Alte cercetări au identificat un grup de subiecţi sensibili la durere şi un altul de subiecţi toleranţi, în studiile de laborator cu durere tonică (prelungită). Pacienţii sensibili la durere au scoruri semnificativ mai mari la toate PRI, cu excepţia dimensiunilor senzoriale (Chen *et al.*, 1989).

Se poate remarca reducerea capacităţii discriminatorii a MPQ la pacienţii cu scoruri ridicate de afectivitate ; este relatată chiar pierderea discriminării la niveluri crescute de anxietate şi depresie (Atkinson *et al.*, 1982).

În unele modele de laborator care au utilizat durerea fazică şi tonică s-a remarcat creşterea componentei senzoriale în cazul durerii fazice, cu puţine alternative verbale descriptive afective şi evaluative (Chen *et al.*, 1985) ; dar acestea din urmă sunt crescute în cazul durerii tonice.

Interesantă este constatarea că prin utilizarea durerii tonice pentru a inhiba durerea fazică, latura afectivă aproape că dispare, iar cea senzorială se reduce cu aproximativ 32%.

Din toate aceste dispute şi studii, până acum se pot trage o serie de concluzii rezumate în cele ce urmează :

- intercorelările existente între variabilele psihologice nu pun un semn de egalitate între ele şi nu pot fi adunate într-o singură grupă variabilă de intensitate. Deşi unele variabile psihologice şi biologice pot oscila împreună, ele sunt elemente distincte ;
- în multe studii s-a pus în evidenţă capacitatea discriminativă a MPQ între cei trei factori constitutivi (Melzack şi Katz, 1994).

Într-un articol recent din 1999, Katz şi Melzack apreciază – după mulţi ani – că cele mai utilizate metode de evaluare a durerii rămân VAS, MPQ şi DDD (Katz şi Melzack, 1999).

Când durerea devine cronică, se produc multe modificări în multiplele dimensiuni ale vieţii pacientului. De aceea s-a încercat crearea Multiperspective Multidimensional Pain Assessment Protocol (MMPAP). Acesta constă în examinarea fizică de către doi medici, alături de autoevaluarea pacientului. Primul criteriu standard a fost Multidimensional Pain Instrument, împreună cu MPQ. Autorii consideră că introducerea acestui protocol standard va asigura evaluarea mai uniformă a pacienţilor cu durere cronică, dar va asigura şi compararea diferitelor tratamente ale durerii din diferite centre (Rucker *et al.*, 1996).

Aplicarea evaluării biopsihosociale a durerii poate fi ajutată prin introducerea de instrumente care să reflecte natura multidimensională a durerii, facilitând planificarea

Scanned with OKEN Scanner

îngrijirii interdisciplinare şi ţintind tratamentul pe acele consecinţe ale durerii ce sunt importante pentru pacient. Crearea Goal Attainment Scaling (GAS) este o măsură de a individualiza evoluţia corespunzătoare problemelor medicale ce indică o abordare multi-dimensională şi individuală a planificării tratamentului, precum şi a măsurării evoluţiei. Autorii consideră GAS o tehnică valabilă pentru ghidarea şi monitorizarea tratamentului durerii cronice individuale, un instrument util pentru evaluarea programelor asupra durerii cronice (Zaza *et al.*, 1999).

În 1999 a fost prezentată o versiune suedeză a Multidimensional Pain Inventory (MPI). În studiul asupra durerilor musculare şi articulare postpolio, măsurarea prin această metodă s-a dovedit a fi eficientă (Widar şi Ahlström, 1999).

În unele centre medicale din SUA se utilizează Brief Pain Inventory, forma prescurtată, care încearcă să condenseze informaţii legate de gradarea durerii, nivelul durerii în momentul examinării, rezultatul tratamentului şi al tratamentelor anterioare, alături de modul în care durerea influenţează activitatea zilnică, starea psihică, somnul, adaptarea socială a pacientului.

În cadrul sistemelor de evaluare a durerii nu putem trece cu vederea modul propus de dr. Lucian Sandu, unul dintre pionierii serviciilor de tratament al durerii din România. În cadrul fişei de tratament al durerii prezentate de dr. L. Sandu există o parte vastă de evaluare care cuprinde, pe scurt, un istoric al durerii, caracterizarea durerii, ritmicitatea sa, elemente care modifică senzaţia dureroasă, elementele de însoţire – fizice sau psihice – şi o schemă corporală pe care se marchează durerea şi zonele de iradiere a durerii menţionate. Intensitatea durerii se măsoară cu o scală asemănătoare cu SVD (Sandu, 1996).

9.2.2.2. Scalele descriptorii diferenţiale (DDS)

Au fost testate o serie de tehnici cu un grad diferit de complexitate pentru a măsura durerea clinică şi experimentală (Gracely şi Dubner, 1981). Iniţial a fost utilizată Cross-Modality Matching (CMM), în încercarea de a evalua nivelul descriptorilor verbali ai durerii.

Ulterior, a fost propusă The Descriptor Differential Scale (DDS), în încercarea de a reduce posibilitatea de influenţare externă a rezultatelor, pentru a evalua separat intensitatea senzorială, precum şi dimensiunea hedonică – de neplăcere –, dar şi pentru a putea evalua, printr-o gradare, raportările. Tehnica cuprinde două unităţi ce măsoară separat *intensitatea senzorială* şi *latura de neplăcere* a durerii. Fiecare unitate are 12 descrieri verbale, gradate pe o scală cu 21 de puncte, (–) la capătul inferior şi (+) la cel superior. Pacientul gradează nivelul intensităţii senzoriale sau al neplăcerii dureroase resimţite. 0 este punctajul pentru (–) şi 20 pentru (+), iar scorul mediu total este reprezentat de media scorurilor determinate de pacient pentru fiecare unitate de 12 descrieri.

DDS este o tehnică derivată din CMM şi este capabilă să diferenţieze modificările dimensiunilor senzoriale sau ale neplăcerii produse de durere, în urma intervenţiilor farmacologice (Gracely *et al.*, 1982). Studiile din ultimul timp au accentuat importanţa abordării multidimensionale a studierii durerii, cu gradarea intensităţii senzoriale separat de latura neplăcerii (Gracely şi Dubner, 1987). De aceea autorii arată că utilizate împreună, CMM şi DDS asigură un instrument valid şi obiectiv cu capacitate bună de gradare pe scală.

În acest sens a fost utilizată DDS la un lot de 91 de pacienţi cu extracţie dentară a celui de-al treilea molar. Evaluarea a fost efectuată în prima şi în a doua oră postoperator. Scorul total al celor două unităţi a indicat coeficienţi de confidenţă mai mari după testare-retestare decât realizează scorurile individuale ale unităţilor (Gracely şi Kwilosz, 1988). Elementul cel mai important al DDS este potenţialul de identificare a profilului impropriu al unor

pacienţi rezultat din răspunsurile lor inconsistente şi care, o dată cu eliminarea acestora din evaluări, îmbunătăţeşte credibilitatea şi nivelul evaluării.

În 1996 a fost propus un alt instrument, numit Pain-O-Meter (POM). Este un obiect din plastic alb, dur, lung de 8 inch (20,3 cm) şi lat de 2 inch (5,8 cm), pe care sunt două rigle de măsurare : prima, VAS (POM-VAS), de 10 cm, cu un marcher variabil pentru autogradarea durerii, şi a doua (WDS), ce conţine 15 cuvinte de tip senzorial şi 11 de tip descriptiv. Fiecare dintre cuvinte poate primi o valoare de la 1 la 5, ca intensitate. Autorii consideră utilizarea acestui instrument facilă şi că ar putea uşura evaluarea durerii în clinică, dar şi pentru scopuri experimentale (Gaston-Johansson, 1996).

Un studiu din 1999 încearcă o corelare între cauza durerii lombare şi prezentarea durerii în desenele făcute de pacienţi. Ei observă că durerea prezentată ca înţepături, arsură este legată de leziuni de disc vertebral. Alte descrieri nu au o echivalenţă obiectivată. Autorii consideră utilă această metodă de evaluare a durerii ce poate sugera şi o cauză obiectivă (Hartman şi Ainsworth, 1980 ; Ohnmeiss *et al.*, 1999).

9.2.3. Evaluarea comportamentală

Experienţa dureroasă determină modificări de comportament uneori specifice, cu reacţii ce sunt sau nu controlabile şi indică durere, afectare sau suferinţă. Pentru introducerea acestor evaluări, s-au dezvoltat o serie de măsurători observaţionale, scale de gradare (Keefe 1989). Aceste tehnici s-au dovedit utile pentru măsurarea durerii la copiii ce nu au nivelul necesar de dezvoltare verbală (McGrath 1990), precum şi la adulţii cu deficienţe ce au ca rezultat o capacitate inferioară de a se exprima verbal (Cleeland 1989). Astfel, evaluarea comportamentală furnizează informaţii utile care nu ar fi disponibile prin autoevaluarea efectuată de pacient. Mai mult, poate fi un instrument suplimentar alături de măsurătoarea subiectivă sau de gradarea realizată de un pacient, pentru a completa imaginea experienţei sale dureroase în totalitate. Dar aceste evaluări comportamentale determinate de durere nu trebuie să înlocuiască tehnicile de autoevaluare, dacă pacientul este capabil să le facă. Sunt studii din 1996 care determină validitatea asocierii autoevaluării durerii lombosacrate şi a celei din osteoartrită prin scala verbală 0-10, cu evaluarea comportamentală în timpul activităţii, zilnic (*activities of daily living* – ADL). Se consideră că această evaluare comportamentală oferă date mult mai valide decât cele bazate pe comportamentul din timpul şederii sau plimbării (Weiner *et al.* 1996).

Comportamentul determinat de durere poate cuprinde :

- vocalizări nearticulate, mormăituri ;
- expresii faciale, grimase ;
- activitate motorie redusă, poziţii corporale specifice ;
- iritabilitate, gesticulare ;
- acţiuni de reducere a durerii.

Deşi experienţa subiectivă şi comportamentul sunt probabil rezultatul unui proces neuronal de bază, există discrepanţe între senzaţiile descrise şi comportament, care sunt corelate dar nu sunt fenomene identice. Un subiect poate fi calm datorită comportamentului său stoic, deşi poate descrie dureri importante ; un altul acuză dureri exagerate fără a prezenta un comportament care ar trebui să însoţească o durere raportată cu un nivel ridicat posibil prin dorinţa pacientului de a obţine simpatia sau pentru a primi o medicaţie analgezică. De multe ori nu există o concordanţă între autoevaluarea pacientului şi gradarea făcută de personalul medical (Collin *et al.*, 1985 ; Choiniere *et al.*, 1990) ; dar chiar dacă

Scanned with OKEN Scanner

există o concordanţă mare de gradare, în general personalul medical are tendinţa de a subestima gradul de durere raportat de pacient. Iar când există o discrepanţă mare între aceste evaluări, autoevaluarea pacientului este de multe ori desconsiderată (Craig, 1989).

Aceste studii subliniază importanţa măsurătorilor multiple ale durerii şi ne atrag atenţia că durerea este o experienţă subiectivă, iar autoevaluarea pacientului este cea mai validă măsurătoare a experienţei sale.

În acest scop, IASP propune (IASP, 1993) crearea unei „agende" cu durerea, activitatea şi tipul de acţiuni determinate de ele, subliniindu-se că **trebuie evaluată persoana, nu doar durerea!**

În acest sens, un număr de cercetători au creat The Pain Behavior Checklist, compusă din asocierea dintre autoevaluarea durerii şi observarea comportamentală (poate fi completată de membrii familiei sau de personalul medical ce observă pacientul în camera de aşteptare, de exemplu) (Kerns, 1991).

În 1993 au fost utilizate împreună Pain Rating Scale (PRS) şi Pain Behavior Checklist (PBC). PRS prezintă o gradare a durerii actuale şi cea mai mare şi cea mai mică durere din ultimele 30 de zile. PBC înregistrează 16 comportamente la durere în timpul a 45-60 zile de interviu. În general, s-a observat o bună corelare între cele două metode. Discrepanţele apar în situaţia amplificării conştiente a simptomelor (Dirks *et al.*, 1993).

O propunere interesantă de măsurare a durerii este reprezentată de asocierea evaluării intensităţii cu afectarea fizică produsă de durere. Au fost astfel create patru niveluri:

1. Intensitate mică – afectare redusă;
2. Intensitate mare – afectare redusă;
3. Durere limitantă moderat, dar cu afectare fizică mare;
4. Durere limitantă sever, cu afectare fizică mare.

Metoda se consideră a fi utilă pentru aprecierea rapidă a severităţii globale a durerii (Von Korff *et al.*, 1992).

Un studiu din 1992 a evaluat durerea utilizând VAS în paralel cu o evaluare comportamentală prin înregistrări video care au fost apoi studiate pentru expresiile faciale, utilizând Facial Action Coding System. Aspectul comportamental facial a fost mai important în cazul durerii cronice în orice condiţii experimentale (LeResche *et al.*, 1992).

În 1994 a fost evaluat Behavioral Pain Ratig Scale (BPRS), comparativ cu autoevaluarea pacienţilor cu tratament al durerii postoperatorii prin sistem PCA. Evaluarea a arătat o bună corelare a BPRS, ceea ce susţine – după opinia autorilor – posibilitatea utilizării aceste metode atunci când nu se poate folosi autoevaluarea (Webb şi Kennedy, 1994).

Există foarte multe scale şi metode de evaluare a durerii, testate, verificate în diferite clinici din lume. Am amintit metodele pe care le-am regăsit în mai multe studii, dar sunt metode încă în curs de „evaluare" şi de aceea nu insistăm asupra lor, pentru că timpul le va impune cu adevărat pe cele utile.

9.2.4. Evaluarea fiziologică

Dacă stimulul nociceptiv este acut, trăirea dureroasă determină modificări fiziologice importante. Corelarea modificărilor fiziologice obiective cu durerea ar putea servi la elucidarea unor mecanisme ce subliniază experienţa şi ar putea ajuta la moduri noi de abordare a tratamentului (Chapman *et al.*, 1985). Elementele frecvent măsurate includ *frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, impedanţa electrodermică, electromiograma şi potenţialele corticale evocate.*

Limitarea ce apare este determinată de fenomenul de *obişnuinţă* ce se manifestă în timp, ca urmare a persistenţei durerii. Mai mult, aceste modificări nu sunt caracteristice durerii în sine, ci însoţesc de regulă situaţiile de stres şi momentele de trezire.

Unele studii au verificat răspunsul endocrin-metabolic de stres, determinat de incizia chirurgicală (Kehlet, 1988). Leziunea la nivelul unui membru denervat produce un răspuns adrenocortical semnificativ, dar administrarea anesteziei generale va elimina elementul de conştienţă a durerii, fără să modifice creşterea rapidă a nivelului plasmatic de cortizol (Christensen *et al.*, 1982 ; Kehlet, 1988).

Aceste date arată că evaluarea modificărilor elementelor fiziologice ce se produc o dată cu apariţia durerii nu sunt specifice şi nu pot fi utilizate ca atare şi unic în evaluarea durerii.

Un studiu din 1997, realizat în perioada postoperatorie din mai multe spitale americane, a dus la concluzia necesităţii găsirii unei metode de evaluare a durerii care să combine indicatorii comportamentali şi fiziologici, pentru că evaluarea astfel efectuată de asistentele medicale nu concordă cu autoevaluarea pacienţilor, deşi diferenţele nu sunt mari – dar, astfel, s-ar obţine poate un tratament mai eficient al durerii (Puntillo *et al.*, 1997).

9.2.5. Durere şi memorie

Definiţia durerii nu menţionează implicarea memoriei în afectarea pe care durerea o proiectează asupra individului. Este totuşi evident că amintirea dureroasă este ca o umbră ce însoţeşte experienţa primară în impactul său asupra fiziopatologiei şi suferinţei umane. Înţelegerea acestui aspect duce la intervenţiile clinice direcţionate spre blocarea atât a experienţei, cât şi a persistenţei durerii, sau pentru a reduce amintirea ei.

Aceste aspecte sunt subliniate într-o News Letter de la IASP din primăvara anului 1999, intitulată chiar „Pain and Memory" (IASP, 1999).

Pe de altă parte, memoria este o variabilă cognitivă importantă, durerea influenţând amintirea cuvintelor afective ce apar mai rar de tip pozitiv la persoanele cu durere acută. De asemenea, durerea reduce resursele de atenţie, interferând cu sarcinile concurente cognitive precum gândirea, raţionamentul şi amintirea (Kuhajda *et al.*, 1998).

Distorsiunile de memorie legate de durere sunt frecvente şi implică raportarea de niveluri mai mari de durere, ca amintire, decât au fost declarate la timpul existenţei lor. De aceea, autorii studiului menţionat atrag atenţia că nivelul durerii trebuie bine înregistrat la momentul producerii ei şi să nu se bazeze pe nivelurile raportate după memoria subiecţilor (Porzelius, 1995).

Diferit de acest studiu din 1995, un altul din 1993 susţine posibilitatea utilizării amintirii dureroase în studiile asupra eficienţei analgezice, cu excepţia cazurilor de durere maximă în urmă cu 48 de ore (Babul *et al.*, 1993).

Un alt studiu din 1996 arată că, totuşi, pentru studiile în care din diferite motive nu se pot obţine mai multe măsurători ale durerii în timp, se poate utiliza nivelul durerii obişnuite, făcându-se o medie a valorii ei, care prezintă cea mai bună aproximaţie cu media durerii actuale (Jensen *et al.*, 1996).

Un program de monitorizare a durerii ce combină educarea asistentelor/asistenţilor cu utilizarea zilnică a unei scale de evaluare a durerii poate îmbunătăţi documentarea şi evaluarea pacientului cu dureri. Autorii olandezi au condus un studiu numit „Pain Monitoring Program", care a inclus 703 pacienţi, urmărind efectele programului asupra comunicării, evaluării şi stadiului durerii pacientului timp de o lună de zile. Rezultatele au arătat îmbunătăţirea aspectelor legate de tratamentul durerii, asistentele şi-au îmbunătăţit abilitatea

de evaluare corectă a durerii, după o lună de zile identificând mai multe aspecte ale durerii ce includ intensitate, localizare, durată. Autorii subliniază rezultatele bune în subgrupul de pacienţi cu durere moderată, la care tratamentul este foarte important. Ţinând cont de rezultate, autorii sugerează că programe de acest fel ar trebui introduse în toate spitalele, stimulând concursul asistentelor din postoperator pentru tratamentul durerii (Frits, 2000).

Sunt multe încercări de a înlocui SVD şi în acest context a fost studiată relaţia dintre SVD şi o scală de ameliorare a durerii. Rezultatele studiului precizează că utilizarea scalei de ameliorare a durerii nu prezintă nici un avantaj faţă de SVD în cuantificarea eficienţei medicamentelor analgezice. Se sugerează utilizarea în continuare a scalei vizuale analoage a durerii pentru evaluarea durerii şi a rezultatelor tratamentului analgezic (Angst *et al.*, 1999).

9.2.6. Evaluarea şi reevaluarea durerii acute postoperatorii

Abia la începutul anilor '90 s-a încercat lansarea de sugestii, ghiduri pentru tratamentul durerii acute postoperatorii. Acestea sunt însoţite de capitole referitoare la evaluarea durerii, măsurare absolut necesară unui tratament eficient, precum şi pentru continuarea lui, dar şi pentru diferenţierea pacienţilor în funcţie de tipul operaţiei, de sensibilitatea la durere etc.

Astfel, din 1992, apare un ghid de referinţă – format prescurtat – pentru utilizare clinică în tratamentul durerii acute, redactat sub conducerea Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. În acest ghid există un capitol special dedicat măsurării şi reevaluării durerii (Quick Reference Guide, 1992), care credem că poate fi aplicat perfect şi în cazul României. Începe cu **trei principii**:

- Pacienţii cu dificultăţi de comunicare necesită o atenţie deosebită. Aceştia sunt pacienţi cu afectare cognitivă, tulburări psihice şi perturbări emoţionale mari, copii şi bătrâni, cei ce nu vorbesc bine limba celor care îi îngrijesc, precum şi cei cu niveluri culturale şi educaţionale diferite.
- Apariţia unei dureri mari, brusc, pe neaşteptate şi/sau însoţită de modificări ale semnelor vitale necesită o examinare imediată medicală, fiind în proporţie mare determinată de o complicaţie chirurgicală.
- Familia poate fi implicată atunci când se consideră necesar.

Instrumentele de măsurare citate sunt din grupa metodelor de **autoevaluare**, ce poate fi făcută cu:

- scale numerice – este şi un model grafic, fiind de tip 0-10;
- scale verbale, utilizând adjectivele de gradare cu 6 puncte: 0 – absenţa durerii, până la 6 – cea mai puternică durere posibilă;
- scala vizuală analoagă – recomandată a fi de 10 cm lungime.

Acestea trebuie utilizate cu o explicare clară a principiilor în funcţie de nivelul de dezvoltare al pacientului din punct de vedere fizic, emoţional şi cognitiv. Explicarea va fi făcută preoperator sub forma **Pregătirii preoperatorii**, cu explicarea clară a prezenţei durerii, necesitatea măsurării ei, nivelul de durere ce va fi prezent probabil constant, precum şi nevoia de comunicare corectă a durerii şi explicarea metodelor nefarmacologice de control al durerii – de exemplu, tehnica relaxării.

Evaluarea postoperatorie va cuprinde şi aprecierea elementelor comportamentale şi fiziologice, *dar nu va înlocui autoevaluarea decât dacă pacientul nu este capabil să comunice.*

Reevaluările se fac cu o frecvență stabilită în funcție de tipul operației, severitatea durerii (de exemplu, la 2 ore). Intervalul se scurtează dacă durerea este prost controlată.

Se recomandă înregistrarea intensității dureroase pe foaia de consemnare zilnică a parametrilor.

9.2.7. Evaluarea durerii canceroase la adult

Există un ghid cuprinzător, redactat sub egida Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Société Française de la Douleur (branche de IASP), Société Francophone d'Etude de la Douleur, Agence Nationale pour l'Evaluation Medicale, Agency for Health Care Policy and Research (USA) (1997). Acesta a apărut sub titlul *Standards, options et recomandations dans la douleur du cancer*.

Ghidul conține un capitol mare referitor la evaluarea durerii în cancer, unde se atrage atenția asupra necesității diagnostice și a tratamentului durerii de către toată echipa ce se ocupă de pacient.

Se va face o evaluare inițială a durerii, cu o descriere detaliată, un examen neurologic și determinarea afectării psihice și sociofamiliale a sindromului dureros. Se vor stabili tehnicile adecvate pentru măsurarea durerii.

Se specifică apoi *modalitățile de evaluare a durerii*.

Se începe cu: I – „Evaluarea intensității și a caracteristicilor durerii" (include un „Istoric", „Caracterizarea actuală a durerii", „Tratamente"); urmează II – „Examenul clinic", III – „Evaluarea consecințelor psihosociale ale durerii", IV – „Examene paraclinice".

Se subliniază că semnele clinice și comportamentale sunt importante, dar nu înlocuiesc autoevaluarea făcută de pacient. Se specifică fiecare aspect ce trebuie notat, necesitatea unei scheme corporale pentru localizarea durerii. Se vor utiliza:

- scala vizuală analoagă de 10 cm,
- scala numerică 0-10,
- scala verbală simplă cu 5 calificative pentru aprecierea intensității,
- scala procentuală de ameliorare 0-100%, prin raportare la durerea anterioară,
- chestionarul durerii St. Antoine (QDSA) – o variantă franceză a MPQ,
- chestionarul de evaluare a stării psihologice și de calitate a vieții (aici se menționează ca exemple chestionarul „Hospital Anxiety and Depression Scale" – HADS, ce ajută la determinarea unei depresii majore dacă punctajul depășește 15, și chestionarul „Qualité de Vie" – EORTC QLQ-C30.

Echipa americană utilizează și Brief Pain Inventory și Memorial Pain Assessment Card, chestionare care sunt trecute explicit în cadrul ghidului.

Examenul clinic și paraclinic. Acesta va fi completat, acordându-se atenție localizărilor dureroase, comportamentelor legate de durere, examenul neurologic insistând asupra perturbărilor funcționale de sensibilitate și motorii, conform criteriilor propuse de IASP – Classification of Chronic Pain (*Pain*, 1986, revăzute în 1991).

Urmează *Evaluarea psihosociofamilială, Evaluarea continuă a durerii*.

În continuare sunt trecute *Probleme particulare*, cum ar fi supravegherea tratamentului la domiciliu și dificultăți și discordanțe în evoluție. Sunt specificate posibilitățile apariției de discordanțe între evaluarea durerii pe scala VAS și aspectul comportamental. Se specifică rolul echipei ce îngrijește pacientul în evaluarea cauzelor și obținerea cooperării pacientului pentru o evaluare corectă ce va duce la un tratament eficient.

Scanned with OKEN Scanner

Ultimul punct se referă la *Dificultăţi de comunicare*, ce pot avea diverse motive, specificate în ghid.

Evaluarea durerii în oncologie – utilizând diferite scale – a dus la concluzia că este nevoie de obţinerea unui consens asupra metodei de evaluare a eficienţei tratamentului durerii, deoarece metodele utilizate sunt inadecvate în privinţa satisfacţiei pacienţilor referitoare la tratamentul primit (De Wit, 1999).

9.2.8. Durerea la pacienţii HIV pozitiv

Până în ultimii ani, acest aspect a fost ignorat, astfel încât avem puţine date despre el. Estimarea prevalenţei durerii variază între 30 şi 80%, deci aproape la fel ca la durerea canceroasă (IASP, 1996).

Acest tip de durere este influenţat de variabile fizice, psihosociale şi cognitive şi trebuie abordată dintr-un unghi interdisciplinar sau cel puţin multimodal (Turk 1993).

În 1994, au fost prezentate liniile directoare concepute de US Agency for Health Care and Research (AHCPR) referitoare la tratamentul durerii în cancer, dar care are capitole legate şi de durerea din SIDA (Jacox *et al.*, 1994). Aici se spune: „Principiile evaluării şi tratării durerii pacienţilor HIV/SIDA nu sunt diferite fundamental de cele legate de pacientul cu cancer".

Trebuie avut în vedere un istoric şi o examinare amănunţită care să excludă o cauză identificabilă (herpes/zoster, infecţie bacteriană sau neuropatie). Va fi evaluată intensitatea durerii, precum şi evoluţia durerii sub tratament. Descrierea durerii (ca arsură, împuşcătură, durere ascuţită sau surdă) poate ajuta în determinarea mecanismului durerii – nociceptiv somatică sau viscerală, neuropatică sau mixtă; ca şi posibilitatea de a răspunde la adjuvante, ca antidepresoare, anticonvulsivante, anestezice locale, corticosteroizi etc. Trebuie avută în vedere şi o evaluare detaliată medicală (inclusiv utilizarea de droguri sau abuzul de diferite medicamente), neurologică şi psihiatrică. Se vor efectua evaluări repetate, cu înregistrarea elementelor găsite, pentru a putea ghida tratamentul. Se consideră că trebuie evaluate patru aspecte fundamentale:

- intensitatea durerii;
- reducerea durerii;
- afectarea psihologică sau starea psihică;
- monitorizarea efectelor medicaţiei (efecte secundare, comportament).

Totodată, se sugerează utilizarea Memorial Pain Assessment Card, un instrument ce conţine o scală analoagă vizuală pentru măsurarea intensităţii durerii, reducerea ei şi pentru starea psihică, pe care pacientul o poate completa în 30 de secunde.

9.2.9. Durerea ce însoţeşte herpes/zoster

Un studiu italian din 1998 prezenta utilizarea versiunii italiene a chestionarului McGill pentru măsurarea durerii în perioada a doua a bolii, când durerea este cronică. Mai departe, autorii propun ceea ce ei numesc un nou instrument de măsurare a durerii, bazat în special pe semnalarea calităţii durerii în relaţie cu frecvenţa durerii puternice. În studiile de validare a acestei metode se demonstrează o corelare între calitatea durerii zosteriene şi durata durerii puternice din perioada de nevralgie postherpetică (Stefanini şi Ronacacci, 1998).

9.3. Evaluarea durerii la copil

În acest capitol adăugăm unele elemente asupra evaluării durerii la copil, date ce vor să fie un addagio la capitolul scris de prof. Stela Goţia „Durerea la copil", din volumul *Algeziologie specială* (sub redacţia Ostin C. Mungiu), Polirom, Iaşi, 2000 (Goţia şi Enache, 2000).

În ultimii ani s-a recunoscut faptul că şi copiii pot prezenta o experienţă dureroasă ce trebuie evaluată şi tratată. Există o serie de tehnici de evaluare, dar nu sunt încă larg utilizate în clinică, deşi se apreciază că evaluarea durerii a făcut paşi importanţi în ultimul timp (IASP, 1995).

Se acceptă ca „standard de aur" al măsurării durerii *autoevaluarea*. Se acceptă tehnicile de măsurare a reacţiilor copilului ca răspuns la durere – *măsurătorile comportamentale*; şi, în final, *măsurătorile biologice*, care supraveghează răspunsul organismului copilului la durere.

Poulain (1998) specifică faptul că diagnosticarea durerii la copil este un proces în două etape, prin obţinerea răspunsurilor la două întrebări:

1. Acest copil are dureri?
2. De ce fel de durere suferă el?

Nou-născuţii, copiii mici în etapa preverbală, cei handicapaţi nu-şi pot descrie experienţele, aşa încât se utilizează *măsurătorile comportamentale şi biologice*. Dar o serie de factori pot anula posibilitatea utilizării *autoevaluării* chiar şi la copiii care vorbesc. Poate fi vorba despre o capacitate de înţelegere redusă a sarcinii cerute sau limite în posibilităţile de prezentare a senzaţiilor trăite. Uneori poate fi vorba de un mod greşit de abordare a copilului ce poate refuza colaborarea sau de un mod defectuos de a pune întrebări neadecvate nivelului de dezvoltare al copilului. Este totodată descrisă ideea preconcepută a multor profesionişti şi jurişti ce impun renunţarea la a chestiona copiii asupra senzaţiilor lor dureroase.

Pe de altă parte, nivelul de sănătate al copilului, vârsta pot influenţa comportamentul şi reacţia biologică la durere. Nou-născutul poate avea răspunsuri biologice diferite de cele ale copilului mai mare. Iar prezenţa unei afecţiuni organice grave poate modifica substanţial comportamentul şi răspunsul biologic al copilului comparativ cu un copil de vârstă identică, dar sănătos (Melzack, 1993).

Măsurarea şi evaluarea

În studierea durerii, distincţia între măsurare şi evaluarea durerii nu este realizată clar.

Măsurarea este mai curând o determinare „metrică" – cu instrumente specifice – a intensităţii durerii (ca utilizarea unui metru sau a unei scale pentru aprecierea înălţimii sau a greutăţii).

Evaluarea este o sarcină mult mai cuprinzătoare ce implică determinarea interacţiunilor unor factori diferiţi asupra experienţei totale a durerii şi poate fi mai mult decizia a ceea ce este important de măsurat.

Măsurarea durerii la copil a devenit tot mai sofisticată, dar evaluarea a rămas în urmă.

Sunt patru grupe de studiu care au realizat sisteme standardizate de evaluare a durerii în pediatrie (Abu-Saad, 1990; McGrath, 1990; Savedra şi Tesler, 1989; Varni *et al.*, 1987), ce au luat ca punct de plecare chestionarul McGill (MPQ) (Melzack, 1975). Fiecare sistem măsoară localizarea, intensitatea durerii şi unii factori ce pot fi legaţi de durere.

9.3.1. Modelul OMS de evaluare a durerii

Un grup de cercetători au plecat de la un model OMS – International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (WHO_1980, Geneva), ce prezintă consecinţele bolii aplicate migrenei. Acesta este un model ce consideră consecinţele bolii ca existând în patru planuri.

Primul plan este cel al apariţiei unei *suferinţe* (boala). Al doilea reprezintă *afectarea*, fiind evident o dată cu conştientizarea anormalităţii sau a dezvoltării unui simptom. Al treilea plan, *incapacitatea*, apare o dată cu evidenţierea unei restricţii sau cu reducerea capacităţii de activitate normală. Ultimul plan, *handicapul*, este evident când situaţia individului este recunoscută social. Handicapul este perceput ca dezavantajele sociale trăite de individ, ca rezultat al afectărilor şi incapacităţilor sale.

Când se aplică acest model durerii, *suferinţa* se referă la cauza durerii, iar *afectarea* reprezintă însăşi durerea. Utilizarea acestui sistem foloseşte durerea ca exemplu al unei afectări şi detalierea este insuficientă pentru rezolvarea durerii clinice de zi cu zi (Melzack, 1993).

9.3.1.1. Discordanţe în evaluarea durerii

Între şi în interiorul nivelurilor existente la sistemele de evaluare a durerii pot apărea concordanţe şi/sau discordanţe care la copil pot fi sub nivelul apreciat şi se consideră a fi normal să apară. În cazul când copilul prezintă o incapacitate sau un handicap mult mai important decât cel preconizat pe baza evaluării bolii sale, atunci discordanţa existentă constituie o problemă.

În această situaţie, când considerăm că este vorba de maliţiozitate, alint sau o acţiune psihogenă, unii autori apreciază ca fiind normală reacţia de genul „o palmă după ceafă" (Wall, 1989).

Frecvent se raportează discordanţe între autoevaluarea durerii şi evaluarea realizată pe baza observării comportamentului, relatată de un observator extern ce poate fi un cadru sanitar sau unul dintre părinţi. Exemplul cel mai des utilizat şi care se consideră că poate exprima modalitatea normală de adaptare a copilului la durere este cel al copilului ce se joacă şi nu exteriorizează semne de suferinţă, dar dacă este întrebat, acuză niveluri moderate de durere.

Discordanţele între niveluri apar la nivelul comportamental sau în timp şi pot induce confuzie pentru cercetător sau pentru clinician. Asemenea discordanţe apar frecvent în perioada postoperatorie, când pentru o plagă mică se raportează o durere relativ mare sau se aşteaptă raportarea unei dureri mari, ce este astfel raportată, dar comportamentul o prezintă ca fiind de intensitate minoră (Beyer *et al.*, 1990).

În aceste situaţii se pune problema a ceea ce ar trebui să facă clinicianul. Să administreze un analgezic când se raportează o durere importantă, sau când comportamentul indică o durere ce necesită tratament, chiar dacă există o discordanţă rezultată din evaluarea paralelă? Clinicianul nu poate spune cu certitudine dacă discordanţa este de origine psihogenă sau este o reacţie de alint şi în acest caz evaluarea trebuie refăcută după un timp.

În acest moment nu există metode valide de rezolvare a discordanţelor.

9.3.2. Măsurători psihometrice

Măsurarea durerii trebuie să fie validată, credibilă, constantă de-a lungul studiului – din punctul de vedere al gradării şi în timp –, ca să poată fi utilă în cercetare sau în clinică.

Variaţia nivelului durerii cu timpul sau în funcţie de situaţii nu afectează credibilitatea unor scoruri obţinute prin măsurători ; dar dacă durerea este stabilă şi măsurătoarea apare cu variaţii, credibilitatea determinării scade.

O scală a durerii trebuie să măsoare durerea şi nu anxietatea sau depresia de însoţire, pentru că validitatea unui instrument este legată de ceea ce măsoară scala instrumentului respectiv.

Un aspect important al măsurătorilor este versatilitatea metodelor, ce se referă la posibilitatea utilizării ei în diferite situaţii (vârste diferite, aspect acut sau cronic al durerii), dar permite totodată comparaţii între măsurătorile executate în diferite situaţii.

Un alt aspect important este legat de facilitatea utilizării metodei, care dacă necesită un observator versat, este mai puţin utilă, comparativ cu o metodă la fel de credibilă şi validă, dar care poate fi executată de un observator obişnuit.

Validitatea şi credibilitatea sunt necesare unei metode, iar versatilitatea şi utilitatea sunt de dorit pentru metoda respectivă.

Este important să se determine proprietăţile psihometrice ale unei măsurători într-o situaţie similară cu aceea ce va fi evaluată. Unele măsurători utilizate în cercetare sunt prea scumpe şi sofisticate pentru a putea fi utilizate în clinică, iar unele metode din clinică nu au suficientă precizie pentru a putea fi utile unor cercetări de laborator.

9.3.3. Strategii pentru măsurarea durerii

Se consideră că durerea prezintă trei laturi ce trebuie măsurate :

- subiectivă, măsurată prin autoevaluare ;
- comportamentală, măsurată prin observaţie şi gradarea comportamentului ;
- biologică, măsurată prin culegerea de potenţiale electrice sau prin măsurarea unor reacţii biologice.

9.3.3.1. Măsurătorile de autoevaluare a durerii

În cadrul International Association for the Study of Pain (IASP) se subliniază că „durerea este totdeauna subiectivă" (Merskey, 1986). Autoevaluarea, când se obţine, este privită drept „standard de aur" al măsurătorii.

Autoevaluarea cuprinde descrieri de sentimente relevate de durere, imagini, trăiri, informaţii asupra calităţii, intensităţii, dimensiunilor spaţio-temporale ale durerii. Dar în ceea ce priveşte validitatea şi credibilitatea acestei metode, sunt două impedimente importante :

1. Poate fi executată de un copil cu un nivel cognitiv şi lingvistic suficient de dezvoltat, fiind astfel excluşi copiii mici, deşi cei ajunşi la nivelul primar al limbajului pot răspunde la simpla întrebare privind existenţa durerii. Astfel că evaluarea depinde şi de tipul de întrebări selectate.
2. Este mult supusă influenţării datorită aspectului întrebărilor din situaţiile respective. Sunt autori ce relatează cazul copiilor care neagă în perioada postoperatorie existenţa durerii de frica injecţiei (Eland şi Anderson, 1977). Alţi autori observă diferenţe ce apar

în funcţie de motivul întrebării şi de persoana care pune întrebarea; mamei îi va da un răspuns diferit de cel dat personalului medical, precum şi în funcţie de tipul de întrebare şi de răspuns (răspuns liber, comparativ cu o listă fixă) (Ross şi Ross, 1988).

Aceste inconveniente nu pot fi încă eliminate din contextul metodei, dar trebuie să fim conştienţi de existenţa lor, care într-un anumit context modifică substanţial măsurarea durerii.

Metodele utilizate pentru măsurarea prin autoevaluare a durerii includ:

- întrebări directe
- adjective descriptive
- scale de autogradare
- scale numerice
- metode nonverbale.

9.3.3.1.1. Întrebarea directă

Copiii de doi ani pot raporta prezenţa durerii, deşi nu sunt capabili de a grada intensitatea.

Este o metodă utilă la preşcolari sau şcolari; ei pot acuza direct prezenţa durerii sau pot răspunde la întrebările legate de existenţa ei. În multe situaţii, copilul poate să nu declare durerea pentru că nu consideră a fi necesară plângerea sau pentru că vrea să dea dovadă de bărbăţie.

Întrebările directe pot include o serie de aspecte:

- să compare nivelul durerii cu diferite obiecte sau gesturi (de exemplu: „Durerea ta este cât o unghie sau mare cât tine?");
- să compare durerea actuală cu experienţe dureroase anterioare;
- să-i dea copilului repere temporale care permit aprecierea duratei durerii (de exemplu: „Cum este durerea acum faţă de ceea ce simţeai când te uitai la televizor?") .

Unii autori susţin utilitatea unor întrebări ce lasă răspunsul liber, faţă de cele cu răspuns fix (Ross şi Ross, 1988).

Deşi metoda este apreciată ca fiind utilă în clinică, se recunoaşte lipsa unei asocieri măsurabile exacte (metrice), ceea ce o face să fie influenţată de tipul de întrebare, ca şi de o memorie deficitară sau de amintiri neplăcute ce nu sunt dorite, întrebările retrospective fiind astfel inadecvate.

În clinică se utilizează mai curând chestionarea mamei asupra durerii copilului, ceea ce poate aduce informaţii utile şi suficiente pentru a conduce la un diagnostic şi un tratament satisfăcător de cele mai multe ori.

9.3.3.1.2. Utilizarea adjectivelor descriptive ale durerii

Pentru adolescenţi a fost utilizat cu succes chestionarul McGill (MPQ), dar acesta evaluează toate cele trei laturi ale durerii (senzorială, afectivă şi evaluativă), nu doar intensitatea ei; iar copiii au fost capabili să selecteze din listă adjectivele simple care să le descrie senzaţiile (Melzack, 1975). Pentru cei ce depăşesc 8 ani, s-a creat – prin numeroase testări – o listă de cuvinte ce pot fi completate de aceşti copii şi care evaluează cele trei laturi ale senzaţiei dureroase (Savedra *et al.*, 1990; Wilkie *et al.*, 1990). Astfel de liste au fost realizate în olandeză (Abu-Saad, 1990) şi în engleză (Van Hees şi Gybels, 1972). Deşi oferă mulţi termeni descriptivi, metoda nu este aplicabilă la unii copii cu lipsuri de competenţă lingvistică şi nici nu pare să ofere avantaje faţă de unele metode mai simple, ce evaluează doar intensitatea durerii (Melzack, 1993).

Scanned with OKEN Scanner

9.3.3.1.3. Scalele de autogradare (autoevaluare) a intensităţii

În funcţie de tipul şi numărul de puncte de ghidaj fixate, pot fi împărţite în trei categorii:

- scale vizuale analoage;
- scale de gradare numerică;
- scale de gradare pe categorii.

Când pot fi utilizate, scalele de autoevaluare a durerii sunt considerate a fi „etalonul de aur", fiind cele mai apreciate.

9.3.3.1.3.1. Scale vizuale analoage (VAS)

Sunt o serie de studii ce arată că la copiii peste cinci ani, VAS este obiectivă şi validă. Copiii trebuie să indice pe o linie nivelul care corespunde senzaţiei lor dureroase, la un capăt fiind durerea ce corespunde unui nivel 0 – sau „fără durere" –, iar la capătul opus, „cea mai mare durere posibilă". Gradarea efectuată de copii este corelată cu aceea a părinţilor, surorilor şi a doctorilor (O'Hara *et al.*, 1987; Varni *et al.*, 1987). Gradarea pe VAS se corelează cu măsurătorile comportamentale (McGrath *et al.*, 1985). VAS este considerată o metodă versatilă, pentru că permite măsurarea şi altor dimensiuni, alături de intensitatea durerii (cât de tare te doare?), starea afectivă (cât de rău te simţi din cauza durerii?). Copilul ar trebui să aibă abilitatea cognitivă necesară pentru a transla senzaţia într-o formă de exprimare analoagă, cu perceperea proporţionalităţii. De aceea unii autori susţin utilizarea scalei în forma verticală, datorită capacităţii mai mari de sugerare a mărimii. În acest sens s-a creat o variantă de scală ca un triunghi ascuţit, alungit mult, roşu şi alb, de 50 cm lungime (Maunuksela *et al.*, 1987).

9.3.3.1.3.2. Scale de gradare numerică

Nivelul durerii este sugerat prin numere – 0-5; 0-10; 0-100. Nu necesită materiale deosebite, sunt uşor înţelese de personalul medical şi rezultatele pot fi uşor notate în foile de observaţii; dar copiii trebuie să înţeleagă conceptul de număr pentru a putea utiliza scala.

S-a construit o scală verticală 0-100, combinată cu o scală VAS. Scorurile se corelează bine cu cele obţinute prin alte scale (Szyfelbein *et al.*, 1985).

O altă metodă utilizează o agendă în care sunt trecute numerele obţinute prin gradări repetate, folosind scale numerice. Necesită o instruire minimă şi au o corespondenţă satisfăcătoare între cei ce gradează (copil, părinte). Gradările sunt de la 0 la 5 şi fiecare număr corespunde unui cuvânt ce descrie severitatea durerii. Au fost utilizate pentru evaluarea durerii abdominale, a membrelor şi a cefaleei. Sunt utile mai ales la copiii mai mari, pentru că încurajează autoevaluarea, stima şi stăpânirea de sine (Andrasik *et al.*, 1985; Ross şi Ross, 1988).

9.3.3.1.3.3. Scale de gradare pe categorii

Autorii au păreri diferite asupra utilităţii acestui tip de scală – dificil de interpretat datorită înţelesurilor diferite ale descrierilor pentru copii (Ross şi Ross, 1988) –, alţii le consideră utile (Wilkie *et al.*, 1990). Cuvintele sunt trecute pe o linie cu valoare ascendentă de intensitate descriptivă de durere (de exemplu, absenţa durerii, durere uşoară, medie, severă).

The Pocket Chip Tool (Hester, 1979) este o variantă de scală concretă în care copilul alege o piesă din patru existente, ce prezintă „aspecte ale durerii". Prima este descrisă ca

reprezentând „puţină durere", a doua – „doare puţin", a treia – „doare mai mult", a patra – „durerea cea mai mare pe care o poţi avea". Apoi copilul este întrebat: „Câte piese de durere ai?". Copilul alege şi evaluatorul îl întreabă asupra nivelului prezentat pentru a obţine confirmarea nivelului raportat de copil. Metoda este utilă copiilor de 4-8 ani şi se corelează cu comportamentul observat concomitent (Hester, 1979). Un studiu din 1990 a prezentat faptul că această metodă este validă şi suficient de discriminativă în cazul utilizării ei la copii de 4-5 ani. Aceste date au fost obţinute după compararea măsurătorilor făcute de copii, părinţi şi de personalul medical implicat (Hester *et al.*, 1990).

Face Scales constă din imagini de feţe ce exprimă aspecte variate de suferinţă, fiecare având o valoare numerică într-o serie gradată de expresii. Prin crearea de variante, s-a observat că dacă aceste metode nu sunt utilizate ca scări de raportare, simplele valori numerice legate de fiecare faţă pot decepţiona clinicienii (Melzack, 1993).

În funcţie de tipul de prezentare a imaginilor – de exemplu, dacă nivelul 0 este o faţă neutră sau una zâmbitoare –, se poate influenţa gradarea prin confuzia între o gradare afectivă şi una a durerii (Chambers şi Craig, 1998). În cadrul unui studiu din 1999 a fost examinată metodologia scalelor faciale, încercându-se a se da un răspuns la unele întrebări importante precum:

- posibilitatea de influenţare a autoevaluării copiilor prin utilizarea de scale ce prezintă pentru nivelul 0 o figură zâmbitoare şi nu una neutră;
- nivelul de suprapunere a rapoartelor copiilor şi ale părinţilor prin utilizarea scalelor faciale;
- preferinţele asupra unor scale atât ale copiilor, cât şi ale părinţilor.

S-a observat un nivel mai mare de gradare a durerii la fete, iar părinţii au supraestimat nivelul durerii. Ambii preferă scalele considerate vesele şi care seamănă cu desenele animate, rezultatele variind modest cu tipul de scală utilizată (Chambers *et al.*, 1999).

The Oucher Scale constă într-o scală numerică verticală situată pe partea stângă a unui panou, numerotată de la 0 la 100, iar pe partea dreaptă sunt 6 imagini de feţe de copii reprezentând grade ascendente de durere. A fost utilizată pentru măsurarea durerii la copii între 3 şi 12 ani (Beyer, 1984).

Acest tip de scală – criticat pentru amestecarea măsurătorilor de intensitate şi afectivitate (McGrath şi Unruh, 1987) şi pentru corelarea redusă cu măsurarea fricii – se consideră a fi un bun instrument de determinare a intensităţii durerii (Beyer şi Aradine, 1987). Este o scală care a fost mult studiată – şi deci mult utilizată –, prezentând o bună corelare a valorilor de gradare după administrarea de analgezice.

O scală interesantă care a fost propusă utilizează desene reprezentând feţe cu niveluri diferite de durere, dar care sunt derivate din desene executate de copii, demonstrând corelarea extraordinară între copii în ordonarea imaginilor după severitatea durerii, ca percepţia lor asupra feţelor ce reprezintă intervale egale. Scala a fost testată pe o perioadă de doi ani, fiind obiectivă la modul de testare – retestare (Bieri *et al.*, 1990).

Deoarece sunt uşor înţelese de copii, ieftine, cu un bun nivel psihometric, au fost create multe scale faciale, fiind greu de apreciat care dintre ele este mai obiectivă, mai fidelă (Kuttner şi Lepage, 1989; Weisenberg şi Tursky, 1976).

Word Graphic Rating Scales – pentru copii de 6-7 ani – constă într-o linie cu 5 marcaje verbale, scala fiind de la 0 la 10 sau de la 0 la 100, 0 reprezentând „absenţa durerii", iar 10 (100) fiind „durerea cea mai mare posibilă". Nu se poate afirma care dintre aceste scale este mai adecvată (Tesler *et al.*, 1991).

Scanned with OKEN Scanner

9.3.3.1.4. Metodele neverbale

Aceste metode propun desemnarea de culori sau desene care să reprezinte durerea, evaluând astfel componenta subiectivă a durerii. Cel mai frecvent, durerea este prezentată de copii ca fiind roşie sau de culoare neagră (Kurylyszyn *et al.*, 1987).

Desenele copiilor sunt pline de detalii, sunt impregnate de emoţii, constituind o bază bună de discuţii despre durere – pot fi clasificate de personalul medical pentru a grada durerea, prezintă diferenţe în funcţie de nivelul de dezvoltare (Jeans, 1983), dar este greu de apreciat cu exactitate intensitatea şi originea durerii copilului (Kurylyszyn *et al.*, 1987). Totuşi, desenele asigură informaţii utile asupra localizării durerii în special la copii peste 6 ani, date ce sunt concordante cu observaţiile clinice (Savedra *et al.*, 1990 ; Varni *et al.*, 1987).

Tehnicile de reprezentare prin utilizarea de desene animate cu animale supuse unor experienţe dureroase nu au fost validate, deşi ar putea fi utile pentru o evaluare mai largă a atitudinii copilului în faţa durerii (Eland şi Anderson, 1977).

The Charleston Pain Pictures este un album cu 17 desene de copii de sex nedefinit, prezentaţi în diferite scene – la medic, acasă şi la joacă. Situaţiile prezentate au fost evaluate de copii şi experţi, gradarea fiind de la absenţa durerii, durere mică, durere moderată şi durere mare.

Algocube cuprinde 6 cuburi cu mărimi crescătoare, iar copilul trebuie să aleagă cubul corespunzător durerii sale (Poulain, 1998).

9.3.3.1.4.1. Măsurători comportamentale

Dacă durerea nu poate fi autoevaluată, se poate recurge la măsurători de comportament precum ţipete, gemete, expresii faciale, mişcări ale corpului ce sunt tipic asociate durerii, dar trebuie făcută diferenţierea de alte motive de modificare comportamentală precum foame, sete şi chiar anxietatea provocată de altceva decât de durere. Studiile au fost efectuate cu ocazia unor dureri acute – diverse puncţii. Mulţi autori au raportat o bună corelare între evaluarea efectuată de personalul medical, părinţi şi măsurarea comportamentului.

Neonatal Facial Action Coding System este un sistem de gradare cu 10 expresii faciale „faţă dureroasă" – alese de experţi în decodarea figurilor faciale, din înregistrările video realizate după înţeparea călcâiului –, care pare sensibilă în cazul durerii de durată. Aceasta constă în încreţirea sprâncenelor, strângerea ochilor, încreţire nazo-labială, deschiderea gurii sau strângerea buzelor, bărbia tremurândă (Grunau şi Craig, 1987). Modificările faciale sunt mai relevante la copiii treji în comparaţie cu cei adormiţi pentru evaluarea durerii acute.

Un alt studiu a făcut asocierea între expresia facială şi plâns ; modificările faciale mai relevante ar fi încruntarea sprâncenelor, strângerea ochilor, adâncirea şanţului nazo-labial, iar un geamăt asociat cu un plâns de durată mai mare ar fi aspectul tipic pentru stimulii dureroşi de durată mică (Grunau *et al.*, 1990). Dar se atrage atenţia asupra faptului că există multe situaţii în care mimica facială de durere nu este determinată de o durere acută sau chiar de durere (Barr, 1992). Cu toate acestea, modificările faciale reprezintă o metodă bună de apreciere, dar necesită o aparatură specială de supraveghere, precum şi timp mult pentru evaluare – ca urmare, nu poate fi aplicată în clinică.

Douleur Enfant Gustave Roussy (DEGR) este o scală cu 15 puncte pentru a măsura durerea canceroasă cu durată mare la copii între 2 şi 6 ani. Are trei subscale ce evaluează :

- *comportamentul la durere* : poziţie antalgică, protejarea zonei afectate ;
- *modificări psihomotorii* : lentoarea mişcărilor, dezinteres pentru mediu, lipsa expresivităţii ;
- *exprimarea directă a durerii* : prezentarea somatică dureroasă, localizarea zonei.

Fiecare dintre cele 15 puncte au patru grade de evaluare. Suma gradelor prezintă punctajul total al durerii.

Scala este validă şi dă satisfacţie, dar măsoară şi anxietatea şi depresia o dată cu durerea (Gauvain-Piquard *et al.*, 1987).

Alţi cercetători au propus utilizarea mişcărilor corporale pentru aprecierea şi gradarea durerii (Poulain, 1998) la copiii mici. Acestea evoluează de la mişcările generalizate, difuze la nou-născut, până la retragerea membrului afectat la copiii de 6 luni sau atingerea locului dureros la cei de 12 luni (McGraw, 1945).

The Pain Behaviour Rating Scale face o gradare a răspunsurilor organismului (de la rigiditate la mişcare), asociind manifestările de vocalizare şi expresii faciale la copii (Craig *et al.*, 1984). Scala este apreciată ca fiind suficient de obiectivă.

Au fost utilizate şi tehnici de *fotogrammetrie* pentru aprecierea mişcărilor corporale, dar, fiind greoaie, nu a fost posibilă folosirea lor în clinică (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer; Poulain, 1998).

The Procedural Behavioral Rating Scale şi *The Observational Scale of Behavioral Distres* sunt scale utilizate la copii cu afecţiuni oncologice. Comportamentul analizat include plâns, ţipăt, rigiditate corporală, solicitare de suport emoţional, expresii dureroase verbale, tremurături, nervozitate şi cererea de informaţii referitoare la proceduri. Scalele sunt apreciate ca fiind obiective şi includ bine şi comportamentul de suferinţă, corelându-se cu sistemele de autoevaluare a copiilor, dar şi cu scorurile de anxietate (Jay *et al.*, 1983; Katz *et al.*, 1980).

Cum era şi de aşteptat, o atenţie deosebită a fost acordată plânsului. S-a încercat o diferenţiere a plânsului determinat de durere la copii la termen şi cu proprietăţile lor psihoacustice – plânsul ascuţit, nevocal, intens este tipic stărilor de stres (Grunau şi Craig, 1987). Băieţii încep să plângă mai repede şi au mai multe cicluri de plâns comparativ cu fetele, iar cei ce dorm în momentul producerii durerii plâng mai puţin decât cei treji (Grunau şi Craig, 1987). Studiile nu au reuşit să identifice până în acest moment un mod tipic de plâns în funcţie de durere (Grunau *et al.*, 1990).

În terapia intensivă dedicată nou-născuţilor, comportamentul oferă poate singura indicaţie de măsurare a durerii, dar capacitatea de răspuns a unora dintre micuţi poate fi modificată de stres, vârstă gestaţională şi boală, intubaţie, droguri utilizate. Apoi, prematuritatea, nivelul de stabilitate fiziologică, nivelul de activitate din mediul înconjurător şi alte surse de disconfort pot perturba observarea celor mici. Aceste aspecte trebuie avute în vedere pentru crearea unui protocol de evaluare comportamentală în TI pediatrică (Bozzette, 1993).

Scalele utilizate pentru evaluarea durerii de scurtă durată nu pot fi validate pentru măsurarea durerii de lungă durată, fiind propuse în timp un număr mic de asemenea scale, verificate în perioada postoperatorie imediată.

The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) evaluează durerea din perioada postoperatorie. Urmăreşte 6 aspecte comportamentale: plâns, expresie facială, expresie verbală, poziţia corpului, poziţia la atingere şi poziţia picioarelor. Evaluarea acestei scale a arătat o credibilitate a gradării încrucişate de peste 0,80 şi posibilitatea de gradare de către asistenta medicală, ceea ce-i conferă o bună validitate (McGrath *et al.*, 1985). Scala este sensibilă în prezentarea modificărilor determinate de tratamentul analgezic. Un studiu precizează absenţa sensibilităţii la durerea existentă în afara perioadei postoperatorii imediate (Hester, 1979).

Objective Pain Scale este formată din cinci capitole ce cuprind măsurarea tensiunii arteriale, plâns, mişcările, agitaţia, evaluarea verbală sau limbajul corpului. Deşi corelarea

Scanned with OKEN Scanner

cu scala anterioară este de 0,89-0,98, metoda nu a fost mult utilizată, fiind deci dificil de apreciat utilitatea ei (Norden *et al.*, 1991).

Toddler-Preschool Postoperative Pain Scale are şapte capitole ce includ expresii vocale la durere, aspectul facial la durere şi aspectul corporal la durere (Tarbell *et al.*, 1992). Şi această metodă este considerată a fi un bun instrument, dar pierde din eficienţă o dată cu depăşirea perioadei postoperatorii, comportamentul modificându-se după un număr de ore postoperator.

În literatura de specialitate mai sunt descrise: Scala CONFORT, ce măsoară starea alertă, calm/agitaţie, respiraţia, mişcările fizice, modificările de tensiune arterială, tonusul muscular şi facial (6); şi Scala CRIES – o scală în cinci puncte, ce cuprinde: plânsul, nevoia de oxigen, modificarea semnelor vitale, expresii faciale şi absenţa somnului (Krechel şi Bildner, 1995).

Sunt încercări de validare şi pentru unele scale ce ajută părinţii să evalueze durerea copiilor. *The Postoperative Pain Measure for Parents* evaluează modificările de apetit, de nivel de activitate. Evaluarea în paralel a autoevaluării şi a măsurătorii făcute de părinţi a arătat că este un instrument eficient, dar care mai are nevoie de verificări înainte de a putea fi inclus în clinică (Chambers *et al.*, 1996).

În 1999, a fost prezentată o variantă daneză de măsurare a durerii ce include diversele aspecte ale acesteia. Pornind de la *Pain Coping Questionnaire,* autorii au utilizat pentru măsurarea intensităţii durerii VAS, preluat din Varni's Pediatric Pain Questionnaire. Sunt utilizate în continuare 7 subscale: Seeking Social Support (SSS), Cognitive Distraction (CD), Externalizing (EXT) şi Internalizing/Catastrophizing (INT), Positive Self-Statements (PSS), Behavioral Distraction (BD), Information Seeking and Problem Solving. Datele preliminare ale unui studiu susţin validitatea şi credibilitatea acestei scale, dar mai sunt necesare studii până la posibila sa introducere în utilizarea clinică şi evaluarea experimentală a durerii (Thastum *et al.*, 1999).

Într-un studiu din 1998 se precizează că gradul de suprapunere între evaluările făcute de copii şi cele făcute de părinţi nu este prea mare, iar subaprecierea durerii făcută de părinţi va determina un tratament inadecvat al durerii (Chambers *et al.*, 1998).

Un studiu din acelaşi an a pus în evidenţă necesitatea unor fişe pentru asistentele medicale unde să fie trecută evaluarea durerii, precum şi necesitatea pregătirii lor pentru diferite forme de tratament farmacologic şi nefarmacologic, dar şi nevoia de a adopta o scală unică de evaluare a durerii (Rheiner *et al.*, 1998).

9.3.3.1.4.2. Măsurători biologice

Au în mare parte aceleaşi probleme ca şi măsurătorile comportamentale, fiind greu de spus dacă modificările apărute se datoresc durerii sau altei „nemulţumiri". Sunt autori ce susţin că are prea puţină importanţă cauza modificării biologice şi că aceste măsurători ar trebui să aibă prioritate la grupele mici de vârstă (Porter *et al.*, 1996). Deşi parametrii biologici – ca şi cei comportamentali – au tendinţa de a se obişnui în timp cu prezenţa durerii cronice.

Se utilizează în general măsurarea frecvenţei cardiace, SpO_2, apariţia transpiraţiei şi răspunsul la stres.

Frecvenţa cardiacă este parametrul cel mai des utilizat, crescând ca urmare a procedurilor invazive, dar are tendinţa de reducere în timp, chiar dacă durerea persistă (Johnston şi Strada, 1986). La copiii prematuri şi la cei bolnavi, răspunsul cronotrop al cordului este mai dezorganizat şi variabil (Porter *et al.*, 1996). A fost descrisă utilizarea tonusului vagal pentru măsurarea directă a controlului parasimpatic şi ca posibil index al durerii şi suferinţei.

Scanned with OKEN Scanner

Dar nu există evaluări clare ale acestor metode, cu atât mai mult cu cât s-a arătat că durerea persistentă din perioada postoperatorie nu determină creşteri mari ale frecvenţei cardiace (O'Hara *et al.*, 1987).

În general, măsurarea frecvenţei cardiace este o metodă validă pentru durerea acută şi de scurtă durată.

În diferite rapoarte s-a arătat că SpO_2 se reduce pe perioada procedurilor dureroase, puncţiei lombare, dar apare şi la manevrarea nedureroasă a nou-născuţilor (Kelly şi Finer, 1984 ; Porter *et al.*, 1996). Este un parametru mult utilizat în anestezie şi în terapia intensivă, dar este influenţat de alţi factori decât de durere şi nu este sensibil în cazul celor ventilaţi mecanic.

Transpiraţia palmară, evaluată cu un evaporimetru, este un index sensibil la copiii la termen pentru măsurarea durerii, dar nu poate fi aplicat la prematuri (Harpin şi Rutter, 1983). Unii autori au determinat un alt index, cel de transpiraţie palmară, ce măsoară numărul de glande sudoripare active faţă de extensia transpirării, această evaluare fiind utilizată primar ca măsurare a suferinţei în general, nu a durerii (Gedaly-Duff, 1989).

Hormonii de stres (catecolamine, glucagon, hormon de creştere ce determină creşterea glicemiei, lactatului) cresc o dată cu începerea unei operaţii sau după un traumatism, răspunsul fiind mai mare la nou-născut (Anand, 1993) ; la copii, creşterea nivelului de cortizol este unifazică şi mai redusă comparativ cu răspunsul bifazic al adultului. Chiar dacă anestezia reduce nivelul hormonilor de stres, nivelul lor plasmatic nu este determinat doar de durere, iar aceste măsurători în clinică nu sunt curent utilizate datorită costului şi al eficienţei reduse (Gunnar, 1986) ; în plus, la copiii prematuri nivelurile pot fi instabile. Cele mai mari valori ale cortizolului sunt la copiii de 2 luni şi scad o dată cu creşterea în vârstă. Măsurătorile biologice sunt utile clinicianului pentru evaluarea homeostaziei şi pentru precizarea diagnosticului, dar nu au – cel puţin acum – valoare pentru măsurarea durerii în clinică.

Toate aceste scale sunt promiţătoare, dar nu sunt complet validate pentru durerile prezente după câteva ore de la intervenţia chirurgicală (5-6 h), întrucât comportamentul şi marcherii biologici revin la normal (Beyer *et al.*, 1990).

Protocolul de măsurare

Toţi copiii care riscă să prezinte dureri ar trebui să beneficieze de o monitorizare a durerii, care ar trebui înregistrată pe foaia de observaţie, regulat, la un interval stabilit (Stevens, 1990), fapt ce ar determina un tratament net superior. Pe baza acestei idei a fost propusă crearea unei „agende de durere" pentru copiii cu risc de durere severă, ce ar trebui completată de copil sau de părinte.

Astfel, în IASP News Letter din iulie 1995 este prezentat un model de „agendă" în care zilnic se trece intensitatea durerii de la 0 la 5, alte simptome asociate, iar gradarea se face la micul dejun, la prânz, seara şi înainte de culcare (Carr *et al.*, 1992).

Altă idee prezentată ar fi necesitatea măsurării de rutină a nivelului durerii, care ar deveni un indicator calitativ al programelor asigurărilor de sănătate, deşi evaluarea şi tratamentul adecvat este un imperativ etic pentru activitatea de spital.

9.3.4. Incapacitatea indusă de durere

Reprezintă restrângerea capacităţii de a realiza o activitate ca urmare a faptului că durerea nu a fost tratată corespunzător.

Chestionarul de evaluare a durerii propus de Varni şi cel al lui McGrath (Varni *et al.*, 1987 ; McGrath, 1990) conţin şi măsurători ale incapacităţii.

A fost propus şi un alt instrument, The Functional Disability Inventory (Walker şi Greene, 1991), apreciat ca având o construcţie excelentă şi cu capacitate predictivă, măsurătorile prezintă stabilitate temporală şi sensibilitate bună în evaluarea tratamentului medical.

9.3.4.1. Handicapul cauzat de durere

Deşi nu a fost foarte mult explorat, acest aspect pare să nu fie prea frecvent la copii, cu atât mai mult cu cât acesta este legat de aspectul educaţional (disfuncţia şcolară) şi social. Absenţele de la şcoală ar putea servi drept măsurătoare a disfuncţiei şcolare. Astfel, pe un lot de copii între 5 şi 14 ani s-a verificat absenteismul datorat cefaleei. Pe o perioadă de 12 săptămâni, aceste absenţe au fost de 0,05%, ceea ce reprezintă 1% din numărul de absenţe şi 85% din absenţele mai scurte de o zi (Collin *et al.*, 1985).

Apariţia unei dureri este un motiv frecvent pentru copiii cu fobie pentru şcoală, având astfel puţină credibilitate.

Handicapul copiilor determinat de durere este o problemă pentru sistemul sanitar, iar o evaluare mai bună ar induce un tratament adecvat.

9.3.5. Evaluarea durerii canceroase la copil

În acelaşi ghid – *Standards, options et recomandations dans la douleur du cancer* – specificat în capitolul referitor la adulţi sunt trasate liniile directoare şi pentru evaluarea durerii la copii din 1997.

Evaluarea este esenţială şi cuprinde istoricul bolii şi al durerii. Înţelegerea durerii copilului este dificilă, iar comunicarea cu el necesită tact, timp, răbdare şi experienţă. Se va utiliza limbajul cu care este obişnuit în mediul familial, ţinând cont de experienţa lui faţă de durere. Ritmul evaluării va fi stabilit în funcţie de situaţia clinică a fiecărui copil.

Metodele de evaluare sunt în funcţie de vârstă şi de dezvoltarea psihomotorie a copilului. În situaţiile de discordanţă se recomandă utilizarea scalei DEGR.

Copiii mai mari de 5 ani cu dezvoltare normală atrag singuri atenţia asupra durerii lor şi o descriu. Se va utiliza schema corporală, poate utiliza culori pentru a simboliza gradul durerii. Când se poate folosi, VAS este un instrument util. Se recomandă şi Algocub, Poker Chip Tool, scala Oucher, iar scala numerică poate fi utilizată la copiii peste 7 ani.

La copiii sub 5 ani cu dezvoltare normală se utilizează observarea comportamentală şi scala DEGR.

Pentru copiii cu handicap mintal se sugerează tot scala DEGR.

Pentru determinarea tipului de durere se execută examenul clinic cu răbdare, iar prezenţa mamei este în general indispensabilă ; este nevoie de două persoane pentru completarea în bune condiţii a acestui examen. Observarea activităţii, a jocului este importantă în această etapă.

Se atrage atenţia asupra necesităţii diagnosticului de diferenţiere între durerea neuropată şi cea de nocicepţie, atât în cancer, cât şi în cazurile de SIDA, pentru că neuropatiile degenerative sunt susceptibile de a însoţi dureri neurologice de sensibilizare.

În caz de dubii după examenul clinic, sunt indicate examene complementare pentru a orienta decizia terapeutică (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer).

Scanned with OKEN Scanner

9.4. Durerea la persoanele din casele (căminele) de îngrijire pentru persoanele în vârstă

În rândurile următoare aducem câteva elemente noi la capitolul „Durerea la vârstnici", scris de prof. dr. Jan Hurjui, din volumul *Algeziologie specială* (sub redacţia Ostin C. Mungiu), Polirom, Iaşi, 2000 (Hurjui şi Mungiu, 2000).

Un aspect dureros al vieţii – care este abordat în ţările dezvoltate şi care există, dar nu este luat în considerare la noi – se leagă de durerea la persoanele în vârstă instituţionalizate.

În SUA, încă din 1987, a fost introdusă o reglementare – „The Omnibus Budget Reconciliation Act" – care stabileşte un sistem uniform de evaluare a rezidenţilor din casele de îngrijire de pe toată suprafaţa Statelor Unite. Această reglementare a fost suplimentată în 1991 cu „The Resident Assessment Instrument" (RAI), care cuprinde şi evaluarea Minimum Data Set (MDA). Scopul acestor reglementări este de *a îmbunătăţi îngrijirea şi viaţa acestor oameni, cât mai este ea!* În acest context, cei implicaţi în sistem arată că durerea este un domeniu recunoscut ca fiind critic, important, dar trecut oarecum cu vederea la persoanele în vârstă.

Prevalenţa estimată a durerii pentru persoanele din această categorie variază între 26 şi 66% (Won *et al.*, 1999). În studiile efectuate se subliniază că medicii nu identifică de foarte multe ori simptomele durerii sau, dacă sunt remarcate, nu sunt suficient de bine analizate, gradate (Ferrell *et al.*, 1995). Mai mult, durerea acestor persoane este adeseori netratată, deşi este un element foarte important la persoanele din ultimele faze ale unor boli, ceea ce reprezintă: „una dintre cele mai înspăimântătoare complicaţii ca urmare a înaintării în vârstă şi cea mai rea sursă de suferinţă pentru cei mai mulţi pacienţi" (Hazzard *et al.*, 1999).

Cercetarea legată de detectarea şi evaluarea durerii la persoanele în vârstă cu tulburări cognitive este redusă, iar cele existente remarcă la aceste persoane o raportare redusă a durerii (Scherder *et al.*, 1999). Unii cercetători au explicat această relaţie inversată dintre funcţiile cognitive şi raportarea durerii sugerând că persoanele afectate răspund diferit la durere comparativ cu persoanele fără demenţă (Porter, 1993).

În alte studii se subliniază faptul că metodele verbale şi neverbale de gradare a durerii pot îmbunătăţi evaluarea durerii la persoanele cu tulburări cognitive (Hadjistavropoulos *et al.*, 2000).

La persoanele din astfel de case, cămine se remarcă o relatare cu intensitate crescută a durerii şi cu localizare restrânsă în special la cei cu simptome depresive (Casten *et al.*, 1995).

În alte studii – în care s-au luat în considerare mai mulţi factori: vârstă, sex, rasă, starea de sănătate şi cea cognitivă – se arată că persoanele rezidente din casele de îngrijire care raportează mai frecvent durerea sunt cele cu incapacitate de a desfăşura o activitate zilnică legată de propria persoană, dar şi cele cu implicare redusă în diferite alte activităţi (Won *et al.*, 1999).

Persoanele care intră în casele de îngrijire sunt evaluate iniţial, apoi anual şi atunci când se remarcă o schimbare importantă de comportament. Evaluarea este efectuată de asistentele desemnate şi de către persoanele instruite în acest sens. Sistemul MDS include multe aspecte: funcţia fizică, cognitivă, continenţă, stare psihică, diagnostic medical, condiţii legate de tipurile de activităţi pe care doreşte să le desfăşoare, pe care poate să le execute sau legate de medicaţie. Sistemul nu este fix, ci se caută scale de evaluare cât mai fiabile.

Sistemul original MDS din '91 include o evaluare a durerii doar cu o bifare la Da/Nu, cu două aspecte: a) rezidentul prezintă sau acuză durere zilnic sau aproape zilnic; b) durere bucală.

Acumularea datelor a arătat o creştere a raportărilor durerii după introducerea RAI, probabil datorită atenţiei crescute acordate durerii. Concluzia este că poate nu au fost suficiente niveluri în evaluarea durerii în acest tip de analiză.

Tabelul 4

J2:	Codificaţi cel mai mare nivel de durere prezent în ultimele 7 zile:
J2a.	FRECVENŢA cu care rezidentul acuză sau arată elemente evidente de durere
	0. Fără durere (treceţi la alte aspecte ale durerii)
	1. Durere mai rar decât zilnică
	2. Durere zilnică
J2b.	INTENSITATEA durerii
	1. Durere uşoară
	2. Durere moderată
	3. Număraţi de câte ori durerea a fost foarte mare sau de nesuportat
J3:	Dacă durerea există, notaţi toate localizările din ultimele 7 zile:
J3a.	Durere de spate
J3b.	Durere osoasă
J3c.	Durere în piept în timpul activităţilor obişnuite
J3d.	Durere de cap
J3e.	Durere de şold
J3f.	Durere la nivelul unei incizii (plăgi)
J3g.	Durere articulară (alta decât şold)
J3h.	Durere la nivelul ţesuturilor moi
J3i.	Durere de stomac
J3j.	Alte dureri

(*apud* Health Care Financing Administration, 1995)

În versiunea 2 RAI/MDS din 1995 sunt introduse mai multe puncte de evaluare a durerii (Health Care Financing Administration, 1995) (vezi tabelul 4).

O analiză efectuată în diferite case de îngrijire – comparând MSD ver. 2.0 de apreciere a durerii cu scala clasică SVD (Scala Vizuală analoagă a Durerii) – a scos în evidenţă faptul că evaluarea durerii cu MDS ver. 2.0 se suprapune bine ca apreciere cu evaluarea realizată prin metoda deja clasică.

În acest context, se consideră că utilizarea MDS Pain Scale asigură o identificare bună şi o evaluare corespunzătoare a durerii, oferind deci baza unei decizii corecte de tratament cu reducerea consecutivă a modificărilor comorbide psihice, alături de îmbunătăţirea nivelului de viaţă pentru persoanele nevoite să trăiască în casele de îngrijire[1].

1. Brant, E. Fries, Simon, S.E., Morris, J.N., Flodstrom, R.N. – „Pain in US Nursing Homes: Validating a pain Scale for the Minimum Data Set", *The Gerontologist*, 2001, vol. 41, 2, pp. 173-179.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

ANALGEZICE

Ostin C. Mungiu

10.1. Analgezice opioide

10.1.1. Sistemul opioizilor endogeni (OE)

10.1.1.1. Introducere

Acţiunea analgezică a morfinei şi a derivaţilor săi semisintetici era cunoscută de multă vreme, dar mai puţin se ştia despre mecanismul prin care se realizează această acţiune. În ultimul deceniu însă, s-au realizat cercetări intense care au condus la descoperiri cu importanţă decisivă, şi anume:

- punerea în evidenţă a locurilor de legare a morfinomimeticelor în SNC şi izolarea acestor „morfino-receptori";
- izolarea şi determinarea structurii unor polipeptide endogene (enkefalinele şi endorfinele), produşi cu proprietăţi asemănătoare morfinomimeticelor.

Pentru a ilustra progresul rapid efectuat în ultimul timp în această direcţie, vom menţiona câteva date ce jalonează descoperirile legate de opioizi:

REPERE CRONOLOGICE	
1803	Friedrick Wilhem Adam Sertuner a izolat morfina din opiu şi a experimentat-o pe animale şi pe el însuşi; urmează apoi heroina (1874), primul analgezic de semisinteză, şi petidina (1939), primul analgetic sintetic;
1952	Gates şi Tschudi reuşesc prima sinteză totală a morfinei;
1971-1974	Goldstein, Pert şi Sneyder utilizează liganzi radioactivi stereospecifici şi izolează receptori pentru opioizi din creierul de şoarece;
1974-1975	Terenius şi Wahlstrum, concomitent cu Hughes şi Kosterlitz, izolează penta-peptide analgezice din creierul de mamifere, peptide numite de ultimul autor „enkefaline";
1976	Guillemin, Bradbury *et al.* izolează din hipotalamus fracţiuni polipeptidice cu proprietăţi analgezice şi narcotice, pe care le-au denumit endorfine (prescurtarea în engleză a cuvintelor *morfine endogene*) sau „opioizi peptidici" (OP).

10.1.1.2. Identificare şi structură

În 1975, Hughes şi Kosterlitz făceau o descoperire ce avea să schimbe fundamental cunoştinţele de fiziologie şi farmacologie în privinţa durerii: izolarea unor pentapeptide endogene cu rol analgezic, enkefalinele. Au urmat descoperirile altor molecule endogene: endorfine, dinorfine, neoendorfine etc. S-a conturat astfel denumirea de „opiopeptide" şi s-a demonstrat existenţa a 3 mari molecule precursoare, şi anume: proopiomelanocortina, proenkefalina, prodynorfina, identificându-se şi genele care le codifică. Descoperirea acestor molecule a făcut necesară introducerea conceptului de prehormon, ilustrând astfel modul economic în care organismul îşi sintetizează şi stochează mesajele în molecule mari care, în funcţie de necesităţi, se clivează pe o secvenţă sau alta, eliberând peste 20 de peptide funcţionale.

10.1.1.3. Localizare

Utilizându-se tehnici de radioimunologie, imunohistochimie şi imunoenzimologie, s-au obţinut date valoroase cu privire la localizarea tisulară şi celulară a OE. Astfel, tehnicile radioimunologice în care se procedează la marcarea peptidei cu ^{3}H sau ^{125}I, acestea fiind molecule-trasor, permit evidenţierea distribuţiei anatomice.

Prin tehnicile cu componentă imunologică se identifică localizarea celulară. Anticorpii cuplaţi cu markeri coloraţi sau fluorescenţi vor pune în evidenţă, prin microscopie optică şi electronică, locul precis în celula unde se află OE (experienţe efectuate pe felii de creier).

În paralel, s-au efectuat studii genetice (hibridare *in situ*) pentru localizarea genei care codifică, pentru sinteza precursorilor OE în ţesuturi, studii completate cu tehnici de autoradiografie calitativă şi cantitativă. În acest din urmă caz, peptida marcată radioactiv este identificată după legarea de receptorul specific, ulterior procedându-se la izolarea şi identificarea acestor receptori.

10.1.1.3.1. Localizarea OE în SNC

10.1.1.3.1.1. Repartiţia derivaţilor proveniţi din proopiomelanocortină (POMC)

Aceştia au putut fi localizaţi la următoarele niveluri:

- hipofiza – locul principal de sinteză al POMC;
- nucleul arcuat;
- sistemul limbic;
- nucleul caudat al tractului solitar;
- nucleul reticulat lateral.

De la aceste niveluri pornesc proiecţii spre substanţa cenuşie periapeductală şi spre nucleii bulbari (vagal ş.a.).

10.1.1.3.1.2. Repartiţia derivaţilor proveniţi din proenkefalină (proENK)

Cercetările au arătat că aceşti derivaţi sunt sintetizaţi din măduva spinării până în encefal, fiind prezenţi în:

- formaţia reticulată;
- substanţa cenuşie periapeductală;
- hipotalamus;

- hipofiză;
- nucleul vestibular mijlociu;
- nucleul parabrahial;
- hipocamp;
- substanţa neagră;
- amigdală;
- nucleul striat;
- nucleul olfactiv anterior;
- septul lateral;
- mai multe zone corticale.

10.1.1.3.1.3. Repartiţia derivaţilor proveniţi din prodinorfină (proDIN)

Zonele unde au fost identificaţi aceşti derivaţi sunt:

- nucleii formaţiei reticulate;
- substanţa cenuşie periapeductală;
- nucleii hipotalamici;
- hipofiza;
- nucleul striat;
- hipocamp;
- cortex.

Neuronii producători de dinorfină formează proiecţii de lungimi variabile, adesea paralele cu căile enkefalinergice, dar acţionînd (se pare) pe receptori diferiţi.

10.1.1.4. Metabolismul OE

Asemănător tuturor neuropeptidelor cu rol în mediaţie, şi pentru peptidele opioide s-au pus în evidenţă etapele de biosinteză, stocaj, eliberare şi metabolizare. Spre deosebire însă de mediatorii „clasici", la peptidele opioide apar unele particularităţi, şi anume:

OE provin din molecule precursoare lipsite de activitate opioidă. Aceste molecule, numite (pre)propeptide, sunt sintetizate în corpul celular sau în dendrite, ca urmare a activităţii acizilor nucleici (ARNm). Ulterior, aceşti precursori sunt stocaţi în vezicule situate în reticulul endoplasmatic. În funcţie de necesităţi, asupra lor acţionează enzime de conversie care clivează molecula de precursor, obţinându-se diferite molecule active (hormoni sau OE). Aceşti precursori sunt: proopiomelanocortina (POMC), proenkefalina A (proENK) şi proenkefalina B (prodynorfina).

Se cunosc mai multe posibilităţi prin care precursorul poate fi fragmentat (Cros şi Gairin):

- acţiune de tip tripsină la nivelul acizilor aminaţi bazici (lisina şi arginina);
- efect de tip carboxipeptidazic, ce determină eliberarea peptidei formate de acidul aminat bazic-terminal;
- cu formarea unei peptide opioid terminal amidic (metomorphamida);
- cu formarea unei peptide N-alfa acetilat.

Modul în care are loc un proces de clivaj sau altul cu formare de diferite OE este încă insuficient cunoscut, dar se ştie că proporţia diferitelor peptide formate variază în funcţie de zona studiată (de exemplu, s-au constatat diferenţe cantitative de peste 50% între creier şi hipofiză). Diverşii opioizi cunoscuţi sunt prezentaţi în tabelul următor:

Precursori OP	Gene codante	Opiopeptine
Proopiomelanocortina (POMC)	*3 exoni* *2 introni*	***α-endorfina*** (β-LPH$_{61-76}$) ***β-dorfina*** (β-LPH$_{61-91}$) ***γ-endorfina*** (β-LPH$_{51-77}$) ***δ-endorfina*** (fragmentul C) (β-LPH$_{51-87}$)
proenkefalina (proENK)	*4 exoni* *5 introni*	***BAM 22P*** (Peptid I 15-36) ***Peptid E*** (Peptid I 15-39) ***Metorfamid*** (Peptid E$_{1-8}$ NH$_2$) ***Peptid F*** ***Peptid B*** ***Sinenkefalin*** (Proenkefalin 1-70)
prodinorfina (proDYN) (proenkefalina b)	*4 exoni* *3 introni*	***β-neoendorfina*** (10aa) ***β-neoendorfina*** (9aa) ***Dinorfina*** (32aa) ***Dinorfina A*** (Dinorfina 1-17) ***Dinorfina B*** (Dinorfina 20-32) ***Dinorfina 1-8*** ***Levomorfina***

O dată formaţi, OE sunt transportaţi de-a lungul axonilor sub influenţa fluxului neuronal către butonii terminali. Pentru eliberarea lor din butonul presinaptic, este necesar mai întâi un flux de calciu, care va iniţia apoi procesul de exocitoză al OE.

Eliberaţi în spaţiul sinaptic, OE vor interacţiona cu receptorii postsinaptici şi vor suferi acţiunea de degradare a peptidazelor (înainte sau după interacţiunea cu receptorul). Nu s-a semnalat fenomenul de recaptare la OE şi nici o acţiune pe „autoreceptori". S-a demonstrat, în schimb, posibilitatea ca aceste neuropeptide să coexiste la nivelul terminaţiilor nervoase cu neurotransmiţători clasici (de exemplu, enkefaline – NA, enkefaline – 5HT ş.a.).

Nu se ştie deocamdată cum sunt modulate proporţiile dintre aceşti mediatori ce coexistă în terminaţia nervoasă şi nici dacă aceste proporţii sunt modificate în funcţie de starea funcţională a neuronului.

Degradarea OE, inactivarea lor se fac ca urmare a acţiunii proteolitice a **enkefalinazei**, care este o dipeptidilcarboxipeptidază ce acţionează la nivelul legăturii glicină (3) – fenilalanină (4) pentru a forma o peptidă inactivă. S-au pus la punct relativ recent inhibitori ai enzimei (de exemplu, Thiophan-Acetorphan).

O altă posibilitate de inactivare este ruperea legăturii tiramină (1) – glicină (2) sub influenţa enzimatică a **aminopeptidazei M,** acţiune ce duce de asemenea la formarea unui reziduu peptidic inactiv biologic. Această enzimă poate fi inhibată de către bestatină.

Se observă că inhibarea enzimelor de degradare poate constitui o ţintă strategică pentru dezvoltarea unei noi clase de medicamente analgezice.

10.1.1.5. Receptorii opioizi

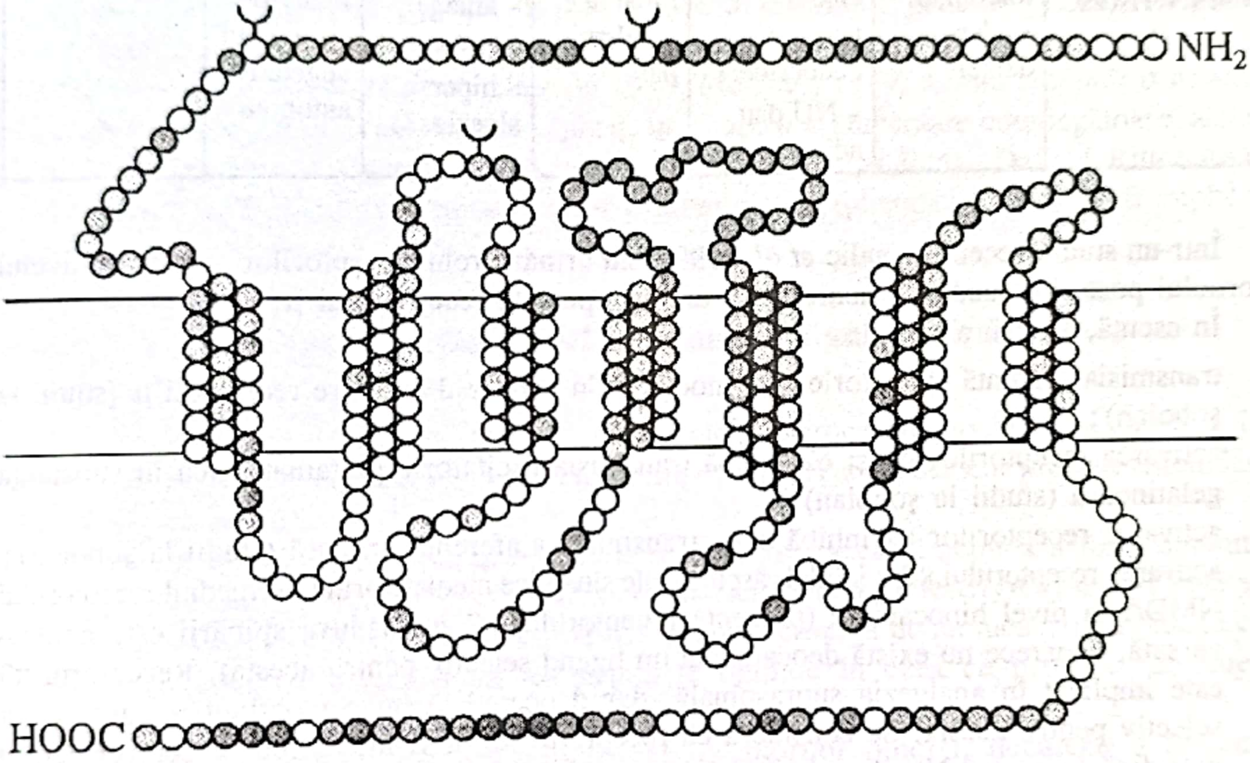
Receptorii opioizi sunt larg distribuiţi în sistemul nervos central (sistem limbic, nucleii talamici, regiuni importante pentru funcţiile viscerale etc.). Sistemul opioid este extrem de complex, ţinând cont de diferenţele anatomice atât calitative, cât şi cantitative observate între diferite specii.

10.1.1.5.1. Nomenclatura receptorilor opioizi

(în colaborare cu dr. Irina M. Jaba)

Până în prezent, s-a demonstrat existenţa a trei mari clase de receptori pentru substanţele opioide, notaţi cu μ (miu), δ (delta) şi κ (kappa). Rezultatele experimentale au dovedit că aceste tipuri majore de receptori nu sunt conformaţii diferite ale aceleiaşi molecule, ci reprezintă entităţi moleculare distincte.

RECEPTORUL OPIOID – SCHEMA GENERALĂ



Trebuie evidenţiat faptul că analgezicele opioide acţionează pe receptorii μ, κ şi pe un receptor notat cu σ, dar nu exercită nici o influenţă asupra receptorului δ.

Denumirea receptorilor opioizi provine de la μ (morfina), δ (deferent – pentru că au fost evidenţiaţi iniţial în vasul deferent), κ (ketociclazocina) (vezi tabelul cu nomenclatura receptorilor opioizi).

Tabelul 1. *Receptorii opioizi – nomenclatură*

Denumire farmacologică	μ	κ	δ	o	σ	ε
Denumire IUPHAR	**OP 3**	**OP 2**	**OP 1**	**OP 4**		
Denumire în biologia moleculară	**MOR**	**KOR**	**DOR**	**XOR**		

Scanned with OKEN Scanner

Mesageri secunzi	– Gi +↓ AC – G cuplată cu canalele K^+	– Gi + ↓ AC – G cuplată cu canalele Ca^{2+}	– Gi + ↓ AC – cuplată cu canalele ionice	–	–	– blocarea canalelor de Ca^{2+}
Agonişti specifici	morfina β-endorfina	pentazocino-dinorfine	Leu-enkefalina	nociceptin (xenorfin)	–	papaverina
Efecte caracteristice	– inducerea toleranţei + dependenţei	– disforie, efecte neuro-endocrine – NU dau adicţie	– predomină la nivel spinal	– ag. spinal – antag. supraspinal – hiperalgezie	– modificări ale sistemului vegetativ autonom	– miorelaxare

Într-un studiu recent, Roudic *et al.* (1995) au urmărit rolul receptorilor opioizi la nivelul cornului posterior medular, acordând o atenţie specială receptorului μ.

În esenţă, autorii arată că :

– transmisia aferentă excitatorie este modulată în principal de către receptorii μ (studii la şobolan) ;
– activarea receptorilor δ1 şi δ2 inhibă transmisia excitatorie glutamatergică în substanţa gelatinoasă (studii la şobolan) ;
– activarea receptorilor κ1 inhibă neurotransmiterea aferentă primară (studii la şobolan) ;
– activarea receptorului κ2/e inhibă răspunsurile sinaptice mediate prin intermediul receptorului NMDA la nivel hipocampic (prezenţa receptorului κ2 în măduva spinării este controversată, deoarece nu există deocamdată un ligand selectiv pentru acesta). Receptorul κ3 este implicat în analgezia supraspinală, dar deocamdată nu s-a obţinut un antagonist selectiv pentru acesta. Se consideră că receptorul κ3 ar fi identic cu receptorul pentru nalorfină (receptor N), descris de Martin în 1977.

Se conchide că inhibarea transmisiei excitatorii prin glutamat poate fi realizată prin administrare intratecală de agonişti ai receptorilor μ, δ şi κ (Yakish, 1993).

Urmărind distribuţia anatomică a receptorilor opioizi în comparaţie cu diversele tipuri de OE, s-a încercat evidenţierea unor relaţii specifice între acestea.

Deşi studiile sunt numeroase, asocierea celor două sisteme (peptide şi receptori) nu este clarificată până acum. Astfel, se presupune că beta-endorfinele ar putea fi ligandul endogen pentru receptorii μ, enkefalinele pentru receptorii δ sau μ, iar dinorfinele pentru receptorii κ. Din păcate, aceste relaţii nu sunt constante în diferitele zone din SNC, explicaţia actuală fiind maturarea diferenţiată a precursorilor ce pot genera peptide mai mult sau mai puţin selective pentru diferitele clase de receptori. Nu în ultimul rând, neînţelegerea acestor corelaţii este pusă pe seama incapacităţii depistării cu fineţe a diverşilor OE prin tehnicile actuale de imunohistochimie şi autoradiografie. O altă dificultate de evaluare este datorată variabilităţii mari de distribuţie a sistemului opioid de la o specie animală la alta.

În scopul caracterizării mai precise a diverşilor receptori opioizi, s-au realizat analogi sintetici ai liganzilor endogeni, analogi care au calitatea de a nu fi atacaţi de enzimele proteolitice şi de a poseda o înaltă afinitate pentru un anume tip de receptor sau subreceptor. Aceşti liganzi permit o mai bună înţelegere a relaţiei structură chimică-activitate biologică, permiţând şi analiza rolului fiecărui aminoacid component în molecula de opioid. S-au

Scanned with OKEN Scanner

realizat astfel liganzi μ selectivi (DAGO), liganzi δ selectivi (DTLET şi DPDPE) şi κ selectivi (DPDYN şi U 50488, ultimul fiind derivat nepeptidic).

În privinţa liganzilor exogeni, dată fiind deosebita lor importanţă farmacologică (mai ales a opiaceelor), ei vor fi prezentaţi într-un capitol separat, în detaliu.

Receptorii opioizi au fost clonaţi din cADN-ul uman şi secvenţa aminoacizilor componenţi identificată. Se consideră că această secvenţă este identică în procent de 65% (Reisine, 1993).

Porţiunile din receptor cu cea mai mare asemănare sunt cele 7 porţiuni transmembranare, precum şi buclele intracelulare (vezi figura de pe pagina anterioară).

Diferenţele apar în zonele amino şi carboxi-terminale, la al doilea şi al treilea lanţ extracelular. Din diversele moduri de combinare a intronilor genelor pentru receptorii opioizi s-au putut obţine diversele subtipuri de receptori menţionate anterior.

Menţionarea în literatura de dinainte de 1990 (McQuay, 1989) a unui receptor σ asociat cu canalul ionic legat de NMDA nu a căpătat, un timp, o argumentare convingătoare, astfel că, în 1996, Reisine şi Pasternak nu-l mai menţionează. După Rang, Dale şi Ritter însă, acest receptor ar fi locul de acţiune al unor psihomimetice (phenciclidina) şi ar fi implicat în disforia produsă de unii opioizi.

10.1.1.5.2. Receptorul „orfan" ORL_1 : agonişti şi antagonişti
(în colaborare cu dr. Liliana Tarţău)

Numeroase studii efectuate, în special cele legate de procesele nociceptive, au pus în evidenţă prezenţa unei peptide endogene cu rol important în cadrul acestor procese (Meunier, 1997 ; Nicholson, 1998).

Pornind de la participarea sa în procesele nociceptive, această peptidă a fost denumită NOCICEPTIN sau ORFANIN FQ. Este o heptadecapeptidă (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln), cu o secvenţă de aminoacizi omoloagă cu dynorfina A, şi care se aseamănă cu peptidele opioide în ceea ce priveşte inhibarea adenilatciclazei (Henderson, 1997).

Nociceptin diferă totuşi de alţi agonişti ai receptorilor opioizi, deoarece îi lipseşte fragmentul terminal N-tirozină, fragment considerat important pentru activarea subtipurilor de receptori opioizi clasici. În ciuda similitudinii sale cu peptidele opioide endogene, Nociceptinul nu are o acţiune semnificativă pe receptorii opioizi μ, δ, κ (Meunier, 1997).

Această peptidă Nociceptin este un ligand endogen, preferenţial pentru receptorul „orfan" ORL_1 (receptor cuplat cu proteina G), receptor asemănător receptorului opioid şi care este o proteină ce prezintă 7 fragmente transmembranare (Reinscheid, 1995). Nociceptin a fost utilizat frecvent pentru studierea rolului fiziologic al ORL_1, în prezent fiind recunoscută cu certitudine implicarea acestui receptor în variate funcţii la nivel periferic (vasoconstricţie, controlul frecvenţei cardiace, al retenţiei de apă, al percepţiei dureroase), precum şi în diverse procese la nivel central (memorizarea şi învăţarea senzaţiei dureroase, controlul apetitului) (Darland, 1998 ; Meunier, 1997).

Deşi există un grad mare de analogie structurală între ORL_1 şi receptorii opioizi clasici, nici unul dintre agoniştii sau antagoniştii pentru receptorii opioizi nu interacţionează cu receptorul ORL_1 (Reinscheid, 1995). Efectuarea diverselor studii experimentale la nivel periferic şi la nivelul creierului este dificilă şi limitată, datorită stării labile a Nociceptinului *in vivo*, iar pentru cazul particular al studierii efectelor centrale, datorită incapacităţii Nociceptinului de a traversa bariera hemato-encefalică. În aceste condiţii, mult mai avantajoase şi cu rezultate mai relevante sunt studiile efectuate cu diverşi agonişti şi antagonişti selectivi, non-peptidici ai ORL_1 (Boutur, 1997).

Scanned with OKEN Scanner

La fel ca şi tipurile clasice de receptori opioizi, ORL_1 este larg distribuit în SNC, dar este prezent şi în periferie. Studiile efectuate au demonstrat prezenţa markerilor pentru ORL_1 la nivelul ficatului, splinei, peretelui aortic, muşchii netezi ai tractului gastrointestinal, canalul deferent de şobolan. La cobai s-a depistat prezenţa ORL_1 la nivelul ganglionilor pre- şi paravertebrali, în cord (la nivelul atriilor), în trahee, în bronhii, rinichi, suprarenale (Nicholson, 1998).

O serie de cercetări experimentale s-au bazat pe administrarea intracerebroventriculară a Nociceptinului şi au studiat prin diferite modele implicarea sa în procesele nociceptive. Astfel s-a constat că, administrat direct intracerebroventricular (i.c.v.), Nociceptinul produce: hiperalgezie, bradicardie, hipotensiune arterială, diureză şi creşterea motilităţii colonice.

Pe de altă parte, studiile comportamentale au demonstrat că Nociceptin influenţează atât activitatea hiperalgezică, cât şi pe cea analgezică (atât după administrarea i.c.v., cât şi după cea intratecală, i.t.). Nociceptin acţionează ca o peptidă antiopioidă la nivel supraspinal, dar nu şi la nivel spinal, la şobolan.

Experimentele prin administrare intratecală la şoareci a Nociceptinului au demonstrat că la doze mici (femto mol), acesta produce hiperalgezie observată la testul hot-plate, iar la doze relativ mari (p.mol, n.mol), produce analgezie, reducând răspunsul la testul *tail-flick* şi la testul de retracţie a labei (Boutur, 1997).

Rezultatele sugerează probabilitatea existenţei unor mecanisme diferite pentru hiperalgezia şi analgezia indusă de Nociceptin.

Studiile efectuate cu agonişti sau antagonişti ai Nociceptinului sunt variate, însă rezultatele obţinute sunt foarte contradictorii, în multe cazuri o serie de rezultate obţinute în experimente recente infirmă rezultatele anterioare şi ridică mari semne de întrebare. De exemplu, s-a constatat că NOCISTATIN este un potenţial antagonist endogen al Nociceptinului, ca structură fiind o heptadecapeptidă situată între secvenţe $-Lys^{109}-Arg^{110}$ de la pre-pro Nociceptin (la taur) şi locul de clivaj $-Lys^{128}-Arg^{129}$, înaintea fragmentului N terminal al Nociceptinului (Okuda-Ashitaka, 1998).

Deşi datele legate de structura peptidelor de şobolan sunt sărace, peptidele Nocistatin umane, care se termină cu fragmentul N-terminal, acţionează la fel ca Nocistatinul de la bovine prin blocarea alodiniei, după administrarea intratecală a Nociceptinului. Acest fapt demonstrează că activitatea Nocistatinului se datorează în mare parte păstrării intacte, în structura sa, a fragmentului C terminal al Nociceptinului (Minami, 1998).

Farmacologia complexă a Nociceptinului sugerează că unele din efectele observate pot fi exercitate de către fragmentele scurte ale sale. Recent s-a observat că un fragment terminal al Nociceptinului, Nociceptin (1-7), notat N (1-7), este unul din principalii metaboliţi bioactivi ai Nociceptinului. Administrat singur, i.t. la şoareci, în doze de ordinul f.mol, N (1-7) nu are efect asupra pragului termic nociceptiv. Co-administrarea Nociceptinului şi a N (1-7) în doze de ordinul f.mol produce scăderea timpului de reacţie la testul *tail-flick* şi la testul de retracţie a labei şi blocarea hiperalgeziei indusă de Nociceptin. Pe de altă parte, analgezia indusă de administrarea i.t. a Nociceptinului, în doze de ordinul p.mol, nu a fost afectată de co-administrarea N (1-7). N (1-7) exercită un efect antagonizat asupra hiperalgeziei induse de Nociceptin, fără a influenţa însă acţiunea sa analgezică. Administrate supraspinal, atât N (1-7), cât şi un alt fragment terminal al Nociceptinului, N (1-11), produc un răspuns analgezic. N (1-7) este un fragment major de clivaj (fragment terminal) al Nociceptinului, obţinut prin acţiunea endopeptidazei (24, 15), endoenzimă care se pare că joacă un rol important în degradarea endogenă a Nociceptinului. Descoperirile recente sugerează că N (1-7) este un metabolit bioactiv principal al Nociceptinului, el fiind produs rapid şi în cantitate abundentă atunci când se incubează experimental cu Nociceptin secţiuni de creier de şoarece (Sakurada, 2000).

Pe baza constatărilor observate pe parcursul acestor experimente, se pune problema existenţei unui posibil antagonism funcţional între Nociceptin şi fragmentele sale terminale. Totuşi este puţin probabil ca N (1-7) să fie un antagonist competitiv al Nociceptinului, deoarece N (1-7) are o afinitate foarte redusă pentru receptorul „orfan" ORL_1. Mai mult chiar, N (1-7) nu s-a dovedit a avea o afinitate pentru receptorii opioizi clasici, excluzându-se o interacţiune cu aceştia (Sakurada, 2000).

Dintre compuşii nonpeptidici cunoscuţi s-au evidenţiat doar câţiva cu acţiune de agonist pe receptorul ORL_1 şi anume: LOFENTANIL (K_i=24 nM), ETORFINĂ (K_i=530 nM) şi BUPRENORFINĂ (IC_{50}=8,4 nM). Din păcate, aceştia prezintă o selectivitate completă, însă defavorabilă, asupra receptorului ORL_1 în comparaţie cu selectivitatea lor asupra receptorului opioid μ (K_i în acest caz fiind, respectiv, 0,023 nM, 0,18 nM şi 0,51 nM). O serie de cercetări experimentale au studiat un agonist selectiv al receptorului serotoninergic $5HT_{1A}$, numit SPIROXATRINE, compus ce prezintă o afinitate moderată pentru receptorul „orfan" ORL_1 (K_i=142 nM). Prin modificări biochimice ale acestui compus s-a reuşit obţinerea unui agonist potenţial al receptorului ORL_1, codificat NNC-63-0532 (K_i=7,3 nM), compus care prezintă afinitate completă asupra acestui receptor şi asupra receptorilor înrudiţi cu receptorul opioid uman μ (Boutur, 1997). Compusul NNC-63-0532 s-a constatat a fi un agonist cu eficacitate apropiată de cea a Nociceptinului, privind inhibarea formării AMP_c în celulele de pui de hamster. Prin studii cu liganzi marcaţi radioactiv s-a cercetat acţiunea NNC-63-0532 asupra diverselor ţinte şi s-a constatat că acest compus prezintă o activitate slabă spre moderată (50-70% inhibare) pe receptorul H_2, pe receptorul opioid δ şi pe receptorul NK_1 pentru tachykinină. De asemenea, prezintă o activitate moderată spre înaltă (70-90% inhibare) pe receptorii opioizi μ şi κ şi pe receptorii dopaminergici D_2, D_3, D_4. Afinitatea sa pentru ORL_1 este joasă, comparativ cu cea a Nociceptinului, dar aproape similară cu afinitatea Buprenorfinei pentru ORL_1 (Thomsen, 1997; Wnendt, 1999).

Obţinerea acestui nou agonist complet al ORL_1 reprezintă un real progres, în sensul descoperirii unor agonişti non-peptidici selectivi ai ORL_1, şi dovedeşte utilitatea explorării în viitor a fiziologiei receptorului ORL_1 pentru stabilirea unor noi posibilităţi terapeutice (Wnendt, 1999).

Nu se pot formula încă explicaţii logice ale diverselor discrepanţe apărute între diferitele cercetări experimentale, studiul Nociceptinului şi al receptorului ORL_1, de altfel studiul receptorilor „orfani" în general fiind în desfăşurare. Aceste cercetări vizează clarificarea mecanismelor de acţiune ale Nociceptinului, ale agoniştilor şi antagoniştilor săi, în special în ceea ce priveşte intervenţia lor în procesele nociceptive.

10.1.1.5.3. Mecanisme de acţiune

Utilizându-se agenţi antisens în experimente efectuate la rozătoare, s-a investigat semnificaţia funcţională a receptorilor clonaţi. Astfel, s-au realizat oligonucleotide antisens cu care s-a blocat analgezia morfinică (pe receptorul μ) sau analgezia enkefalinică (receptorul δ şi κ1) (Chien, 1994).

Receptorii μ, δ şi κ (1 şi 3) determină, prin intermediul unei proteine de legare (Gi) inhibarea activităţii adenilat ciclazice, activarea unui receptor cuplat cu canalul de K^+ şi inhibarea canalelor de calciu voltaj-dependente. Ultimele două mecanisme sunt considerate valabile pentru a explica blocarea eliberării de neurotransmiţător şi transmiterea durerii pe diverse căi neuronale (Duggan, 1983).

Rezumând, mecanismele prin care mesajul este tradus şi amplificat sunt:

- electrice – modificări de conductanţă ionică transmembranară;
- enzimatice – modularea activităţii uneia sau mai multor sisteme enzimatice intracelulare.

Rezultatele referitoare la receptorii opioizi obţinute până acum aduc dovezi că:

- activarea receptorilor μ creşte conductanţa pentru K^+ (şoarece, cobai) şi blochează eliberarea de neuromediator în spaţiul sinaptic (acţiunea este presinaptică);
- o acţiune asemănătoare a fost demonstrată şi pentru receptori δ din celulele plexului submucos la cobai;
- activarea receptorilor κ inhibă deschiderea unor canale calciu-dependente (tip N);
- receptorii δ se cuplează cu proteina Gi şi determină inhibarea adenil ciclazei (iepure).

Toate aceste mecanisme, de altfel incomplet precizate, vor contribui la elucidarea mecanismului intim de acţiune a opioizilor endogeni şi exogeni.

10.1.1.6. Implicaţii fiziologice şi fiziopatologice ale OE

a. Analgezia
b. Ingestia de alimente
c. Ingestia de lichide
d. Stresul
e. Comportamentul mental şi emoţional
f. Toleranţa şi dependenţa
g. Învăţarea şi memoria
h. Efecte cardiovasculare
i. Efecte asupra aparatului respirator şi termoreglării
j. Efecte gastrointestinale şi renale
k. Efecte asupra aparatului locomotor
l. Efecte asupra sarcinii, dezvoltării şi îmbătrânirii
m. Efecte imunologice

10.1.1.6.1. Analgezia

Există numeroase cercetări care atestă efectul nociceptiv al opioizilor endogeni. Nan şi Xie au raportat încă din 1982 (Olson, 1990) efectul puternic analgezic al dynorfinei A după administrarea intratecală la şobolan. Ulterior, s-a demonstrat că acest efect scade la aplicarea cronică prin cateter (2 săptămâni). Pe lângă scăderea eficienţei analgezice, s-au observat o serie de efecte toxice cum ar fi paralizia atonă a vezicii şi colonului, slăbiciunea musculară ca urmare a efectelor asupra rădăcinilor ventrale. Aceste leziuni sunt greu reversibile sau chiar ireversibile.

Comparând efectul analgezic al dynorfinelor, s-a constatat că dynorfina A (1-32) este mai puternic analgezic decât dynorfina A (1-17), fapt pus pe seama unui „efect protector” al lanţului mai lung de aminoacizi faţă de enzimele proteolitice. Urmează în ordine ca efect analgezic: dynorfina B29 > dynorfina B > dynorfina A > alfa-neoendorfina > beta-neoendorfina (Hillan, 1986).

Spre deosebire de dynorfine, enkefalinele nu determină efecte motorii, când sunt adminstrate intratecal într-o mare varietate de doze (Spanimoto, 1991).

S-a demonstrat că efectele neurotoxice ale dynorfinei A (1-17) au fost blocate de antagonistul aminoacid excitator D1-2-amino-5 fosfonovalerat, ceea ce constituie o dovadă că aceste efecte se produc via receptorul NMDA. Autorii studiului atrag atenţia asupra extremei prudenţe în folosirea acestor peptide în practica clinică.

10.1.1.6.2. Ingestia de alimente

Există numeroase observaţii care pledează pentru faptul că OE determină creşterea ingestiei de alimente (Olson, 1990).

Administrarea injectabilă a beta-endorfinei a determinat creşterea ingestiei în doi timpi, în sensul că, imediat după administrare, numai dozele mici favorizează ingestia, dar după o perioadă de şase ore ingestia creşte indiferent de doză (Tsujii, 1989). Acest efect nu se mai menţine la administrarea continuă a beta-endorfinei (Triscari, 1989).

Metenkefalina stimulează ingestia, fapt care nu se observă la administrarea leuenkefalinei (Lal, 1989).

Alte cercetări au fost orientate în direcţia implicării sistemului opiat în afecţiunile datorate unor tulburări de alimentaţie. Astfel, în **anorexia nervoasă** s-au găsit concentraţii mai mici de endorfine în lichidul cefalorahidian. La femeile **obeze**, concentraţia de beta-endorfine depăşea valorile normale, în timp ce la femeile ce sufereau de **bulimie** nu s-au putut pune în evidenţă intervenţii ale opioizilor endogeni (Olson, 1990).

10.1.1.6.3. Ingestia de lichide

Se pare că OE nu influenţează semnificativ ingestia de apă, fiind mai mult implicaţi în modularea preferinţei pentru gustul unei băuturi. Oricum, antagoniştii opiaţi inhibă senzaţia de sete, fapt demonstrat prin administrarea de naloxon (Gosnell, 1989).

S-au făcut numeroase investigaţii legate de influenţa OE asupra consumului de alcool. S-a remarcat, printre altele, că expunerea la etanol determină o creştere a concentraţiei plasmatice şi hipotalamice de beta-endorfine faţă de normali, consumul de alcool determinând creşterea acestora (Patel, 1989). Încercarea de a folosi antagoniştii opioizi în cura de dezintoxicare alcoolică a dat rezultate negative, actualmente considerându-se că succesul terapiei antialcoolice depinde de concentraţia iniţială de beta-endorfine din sânge (Olson, 1989).

Studiile în această direcţie continuă intens.

10.1.1.6.4. Stresul

Opiaţii endogeni par a fi implicaţi numai în unele feluri de stres (cele care pot fi blocate cu naloxon). Vom trece în revistă, pe scurt, câteva date obţinute la animal şi la om.

Şobolanii expuşi repetat la şoc electric în labă într-un anume mediu au dezvoltat imediat analgezie ca anticipare a şocului (Sumova, 1989).

Stresul de imobilizare este, cel puţin în parte, mediat prin sistemul OE, deoarece imobilizarea determină o analgezie ce poate fi înlăturată prin administrare de naloxon şi o inhibare a proprietăţilor imunostimulatoare ale beta-endorfinei.

Stresul obţinut prin înotare în apă caldă implică de asemenea beta-endorfinele, ca şi stresul prin frig, situaţie în care se eliberează metenkefaline (Olson, 1989) la şobolan.

La om, expunerea la saună determină creşterea beta-endorfinelor, dar nu şi a enkefalinelor (Vesconi, 1989).

Iminenţa unei intervenţii chirurgicale, intrarea în sala de operaţie determină creşterea beta-endorfinei plasmatice, fapt observat şi postoperator (Marshall). Chiar stresul moderat creat de impactul extragerii unei măsele de minte se traduce biochimic în acelaşi mod (Troullos, 1989). Ossenkopp (1989) a demonstrat că stresul obţinut prin rotaţia corpului în plan orizontal determină o analgezie ce poate fi blocată de către naloxon (Ossenkopp, Lipa).

Alte studii experimentale tind să arate că, în cazul confruntărilor agresive extinse, ar fi implicat şi sistemul OE, prin creşterea beta-endorfinelor hipotalamice (Kalling, 1989).

10.1.1.6.5. Comportamentul mental şi emoţional

S-a discutat mult şi în literatură pe seama relaţiei dintre sistemul OE şi schizofrenie. Rezultatele sunt contradictorii, unii autori susţinând neparticiparea OE (Pickar *et al.*, 1989), în timp ce alţii implică gamma-endorfina în fiziopatologia acestei afecţiuni (Diamant, 1989).

Am mai trecut în revistă studii privind posibila implicare a OE în autism (Mondadori, 1989), atacuri de panică (Eriksonn, 1989), depresie (De Felipe, 1989), dar toate aceste raportări necesită confirmări mai ample şi mai nuanţate.

10.1.1.6.6. Toleranţa şi dependenţa

Datorită creşterii semnificative a consumului de substanţe opioide, se acordă o atenţie proporţională în literatură acestui subiect. Administrarea cronică de morfină sau heroină se traduce în oganism prin reducerea numărului de locuri de legare şi în afinitatea receptorilor (Wimpey, 1989). Se înregistrează efecte de reglare descendentă a receptorilor κ şi δ la nivel spinal, dar şi o reglare ascendentă (*up-regulation*) a acestor receptori în corpul striat (Bhargava, 1989).

Acelaşi autor găseşte că toleranţa afectează de asemenea concentraţia opiaţilor endogeni în mai multe organe, determinând creşterea beta-endorfinelor în splina şi timusul animalelor dependente, dar nu şi la nivelul glandelor suprarenale.

În procesul toleranţei la opiaţi sunt implicaţi, de asemenea, şi sistemul adrenergic, şi serotoninergic (Misra, 1989), autorii aducând dovezi pentru o toleranţă încrucişată cu clonidina şi serotonina.

Deoarece agoniştii benzodiazepinici inhibă toleranţa la morfină dacă sunt administraţi concomitent cu aceasta, un posibil rol în mecanismul toleranţei la OE s-a atribuit şi receptorilor benzodiazepinici (Tokuyama, 1989).

O altă serie de studii a urmărit identificarea zonelor din SNC implicate în declanşarea sindromului de abstinenţă la opiaţi (Baumeister, 1989 ; Bronson, 1989). Astfel, s-au dovedit a fi implicate substanţa neagră, sistemul limbic şi talamusul (Kimes, 1989), precum şi *locus coeruleus* (Beitner, 1989).

Date mai recente tind să arate implicarea receptorilor NMDA în mecanismul toleranţei la opioizi (Goodman, Gilman, Trujillo, 1991 ; Elliot, 1994), deoarece pretratarea cu antagonişti NMDA blochează toleranţa la morfină.

Surprinzător, şi inhibitorii de nitricoxid sintază au acelaşi efect (Goodman, Gilman, Kolesnikov, 1993). Dependenţa pare a fi strâns legată de toleranţă, deoarece aceleaşi substanţe care blochează toleranţa la morfină blochează şi dependenţa (Reisine, 1996 ; Goodman, Gilman).

Se poate considera, din studiile citate, că analgezia se poate disocia de fenomenele de toleranţă şi dependenţă, fapt ce ne determină să presupunem că în viitor se vor putea realiza sau descoperi substanţe la care efectul analgezic să poată fi prezent, iar cele două efecte secundare amintite să fie mult diminuate sau absente.

10.1.1.6.7. Învăţarea şi memoria

Se consideră că agoniştii opiaţi ar avea un rol modulator în procesele mai sus amintite, în sensul deprimării acestor procese, în timp ce antagoniştii ar avea un rol de facilitare (Olson, 1990).

Numeroase studii atestă implicarea sistemului opiat endogen, dar şi a morfinei în procesul condiţionării pavloviste, luându-se în considerare o posibilă interferenţă cu căile superioare de conducere prin intermediul receptorilor de tip μ (Fanselow, 1989).

Pe de altă parte, s-a dovedit că doze mari de naloxon şi naltrexon cresc capacitatea de memorizare (Castellano, 1989).

S-au mai acumulat date privitoare la rolul opiaţilor în sistemele de recompensă (rol stimulant), dar rezultatele sunt foarte diferite, în funcţie de substanţa utilizată şi căile de administrare (Olson, 1990).

10.1.1.6.8. Efecte asupra aparatului cardiovascular

Deşi există numeroase date, ele sunt extrem de diverse datorită condiţiilor experimentale foarte variate (cu sau fără anestezie, administrare periferică sau centrală, opiaţi endogeni sau exogeni etc.). Cităm câteva observaţii care ni se par relevante:

- morfina scade tensiunea arterială pe o durată mai lungă decât beta-endorfina (Cuthbert, 1989);
- dinorfina A (1-13) creşte presiunea arterială (Thornhill, 1989);
- beta-endorfina determină tahicardie la maimuţele neanesteziate (Cuthbert, 1989);
- concentraţia beta-endorfinei creşte în sângele câinilor cu pancreatită acută, în timp ce administrarea de naloxon prelungeşte timpul de supravieţuire (Satake, 1989);
- naloxonul administrat în şocul anafilactic întârzie apariţia reacţiilor patologice şi creşte rata de supravieţuire (Olson, 1990).

10.1.1.6.9. Efecte asupra respiraţiei şi termoreglării

În general, agoniştii opiaţi determină efecte deprimante respiratorii, în timp ce antagoniştii, de regulă, nu influenţează respiraţia. Opiaţii au capacitatea de a bloca secreţia de mucus în căile aeriene la om (Rogers, 1989). Opiaţii endogeni par a fi implicaţi în mecanismele de control al tusei, iar efectul antitusiv al morfinei şi codeinei este bine cunoscut.

Morfina la doze mici determină hipotermie, dar la doze mari determină hipertermie, ultimul efect fiind anulat prin administrare de naloxon.

Agoniştii opiaţi determină de asemenea hipotermie (de exemplu, dinorfina A, beta--endorfina) (Doll, 1989).

10.1.1.6.10. Efecte gastrointestinale şi renale

Sunt bine cunoscute efectele antidiareice ale agoniştilor opiaţi ca efect al inhibării propulsiei gastrointestinale. S-a demonstrat că în aceste efecte sunt implicaţi receptorii μ, δ şi κ (Olson, 1990).

Antagoniştii opiaţi, deşi pot bloca efectele de mai sus, nu au o acţiune farmacologică proprie asupra tranzitului gastrointestinal.

10.1.1.6.11. Efecte imunologice

În urmă cu 100 de ani (1898), Ion Cantacuzino demonstra că fagocitoza putea fi inhibată sub acţiunea opiului. Studii ulterioare au confirmat această descoperire, numeroase argumente clinice susţinând-o. Este astăzi cunoscut că la utilizatorii de opiacee eufomani incidenţa bolilor infecţioase este semnificativ crescută (Roda, 1996). Descoperirea opioizilor endogeni a crescut interesul cercetătorilor care au început să investigheze influenţa acestora asupra proceselor imune. Studiile, foarte numeroase, nu sunt pe deplin lămuritoare, existând multe date contradictorii datorate şi diferenţelor metodologice şi de specie (Olson, 1990; Roda, 1996). Rezumând, aş remarca următoarele:

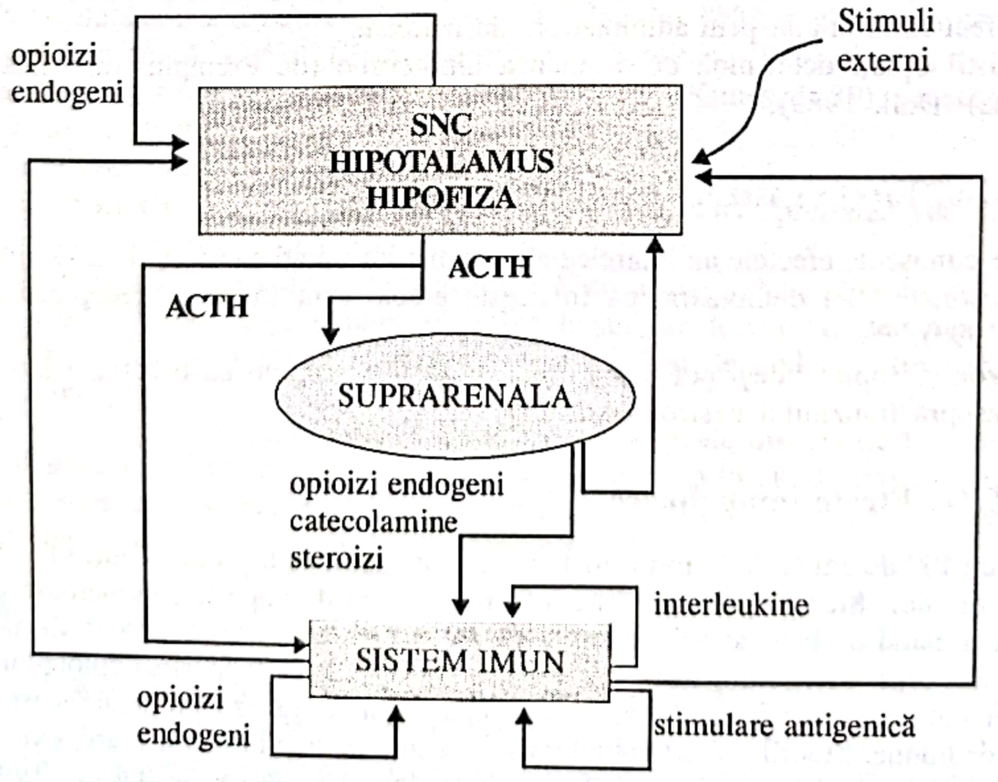
- met-enkefalina reduce creşterea fibrosarcoamelor, creşte sinteza de interleukină-1, deprimă sinteza ADN (Srisuchart; Yang; Zagon, 1989); reduce motilitatea limfocitelor (Ye, 1989), inhibă fagocitoza la protozoare (De Jesus, 1989).
- leu-enkefalina şi beta-endorfina cresc activitatea NK la pacienţi cu SIDA şi inhibă creşterea celulelor fibrosarcomatoase (Srisuchart, 1989; Olson, 1989).
- beta-endorfina se găseşte în concentraţii ridicate în splina şi timusul animalelor cu funcţiile imune alterate (Bhargava, 1989).
- s-au identificat receptori pentru opioizii endogeni (enkefaline şi endorfine) pe membranele celulelor imunocompetente. Deşi autorii nu au obţinut rezultate identice, totuşi s-au adunat argumente în favoarea prezenţei receptorilor μ şi δ pe limfocitele umane T periferice (Van der Bergh, 1991), a receptorilor κ în culturi de splenocite de şoarece (Taub, 1991) sau în celulele timusului R.1.1 (Roda, 1996).

Numeroase alte lucrări aduc argumente în favoarea unei acţiuni duale a opioizilor endogeni în diferite modele experimentale imunologice, în funcţie de doză sau de locul de acţiune (pe receptorii opioizi sau pe alte situsuri de legare) (Olson, 1990; Roda, 1996).

Aceasta denotă mecanismul complex al interacţiunilor neuroimune şi sugerează diferite niveluri integrative de control. O schemă, evident imperfectă, privitoare la aceasta este prezentată în figura de mai jos.

Imperfecţiunile sunt generate de faptul că multe date sunt oferite de studii efectuate la nivel celular sau în culturi şi nu întotdeauna pot fi corelate cu studiile *in vivo*. Oricum, faptul că există relaţii indubitabile între sistemele nervos, endocrin şi imun nu mai este contestat de nimeni, rămânând doar a se clarifica nivelurile şi direcţiile de interferenţă, cu toate consecinţele lor fiziologice, fiziopatologice şi clinice.

INTERACŢIUNI ÎNTRE SISTEMUL NERVOS ŞI SISTEMUL ENDOCRIN



41. Sattake, K., Hima, A., Nishiwaki, H., Ha, S.S., Chung, Y.S., Umeyama, K. – „Plasma beta-endorphin and the effect of naloxone on hemodynamic changes during experimental acute pancreatitis in dogs", *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1989, 168, pp. 402-406.
42. Srisuchart, B., Fuchs, B.A., Sikorski, E.E., Munson, A.E., Loveless, S.E. – „Antitumor activity of enkephalin analogues in inhibiting PYB6 tumor growth in mice and immunological effects of methionine enkephalinamide", *Int. J. Immunopharmacol.*, 1989, 11, pp. 487-500.
43. Sumova, A., Jacoubek, B. – „Analgesia and impact induced by anticipation stres : Involvement of the endogenous opioid peptide system", *Brain Res.*, 1989, 503, pp. 273-280.
44. Taub, D.D., Eisenstein, T.K., Geller, E.B., Adler, M.W., Rogers, T.J. – „Immunomodulatory activity of 10k-selective opioid agonists", *Proc. Natn. Acad. Sci.* (USA), 1991, 88, pp. 360-364.
45. Thomsen, C., Rolf, Hohlweg – „8-Naphthalen-1 ylmethyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8, triaza-spiro (4, 5)-dec 3-yl-acetic acid methyl ester (NNC 63-0532) is a novel potent nociceptin agonist", *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 131, pp. 903-908.
46. Thornhill, B.N., Gregos, C., Saunders, W.S. – „Opiate and alpha-receptor antagonists block the pressor responses of conscios rates given intravenous dynorphin", *Peptides*, 1989, 10, pp. 171-177.
47. Tokuyama, S., Takahashi, M., Kaneto, H. – „Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by psychological stres through benzodiazepine receptor mediated mechanism", *Jpn. J. Pharmacol.*, 1989, 51, pp. 425-427.
48. Triscari, J., Nelson, D., Vincent, G.P., Li, C.H. – „Effect of centrally and peripherally administered beta-endorphin on food-intake in rats", *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1989, 34, pp. 358-362.
49. Troullos, E.S., Hargreaves, K.M., Goldstein, D.S., Stull, R., Dionne, R.A. – „Epinephrine supresses stres-induced increasees in plasma immunoreactive beta-endorphin in humans", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 69, pp. 546-551.
50. Trujillo, K.A., Akil, H. – „Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK801", *Science*, 1991, 251, pp. 85-87.
51. Tsujii, S., Bray, G.A. – „Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin", *Brain Res. Bull.*, 1989, 23, pp. 165-169.
52. Van de Bergh, P., Rozing, J., Nagelkerken, L. – „Opioid peptides as cytokines in T-cell activation", *Adv. Neuroimmun.*, 1991, 1, pp. 189-203.
53. Vescovi, P.P., Gerra, G., Pioli, G., Pedrazzoni, M., Maninetti, L., Michelini, M., Passeri M. – „Circulating opioid peptides during thermal stres", *Horm. Metab. Res.*, 1989, 22, pp. 484-488.
54. Wimpey, T.L., Opheim, K.E., Chavkin, C. – „Effects of chronic morphine administration on the mu and delta opioid responses in the CA1 region of the rat hippocampus", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 251, pp. 405-411.
55. Wnendt, S., Kruger, T., Janocha, E., Hildebrandt, D., Englberger, W. – „Agonistic effect of buprenorphine in a nociceptin/OFQ receptor triggered reporter gene assay", *Mol. Pharmacol.*, 1999, 56, pp. 334-338.
56. Yang, S.X., Li, X.Y. – „Enhancement of interleukin-1 production in mouse peritoneal macrophages by methionine-enkephalin", *Acta Pharmacol. Sin.*, 1989, 10, pp. 266-270.
57. Ye, S., Applegren, R.R., Davis, J.M., Cheung, H.T. – „Modulation of lymphocyte motility 10b-endorphin and met-enkephalin", *Immunopharmacology*, 1989, 17, pp. 81-89.
58. Zagon, I.S., McLaughlin, P.J. – „Naloxone modulates body and organ growth of rats : Dependency on the duration of opioid receptor blockade and stereospecificity", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989, 33, pp. 325-328.

10.1.1.7. Inhibitorii de enkefalinaze

Calităţile indubitabile ale morfinei – analgezia puternică şi anxioliza – sunt umbrite de efectele sale adverse, dintre care dependenţa şi deprimarea respiratorie sunt cele mai supărătoare. Deoarece toate aceste efecte sunt rezultatul acţiunii pe receptorii opioizi (μ, δ şi κ), apare ca justificată necesitatea găsirii de analgezice noi care să umple golul dintre

Scanned with OKEN Scanner

morfină şi antalgicele slabe (acid acetilsalicilic, paracetamol) şi care să poată fi utilizate cu succes în durerile postoperatorii, durerile cronice ale vârstelor extreme, durerea neuropată şi durerile osteoarticulare severe.

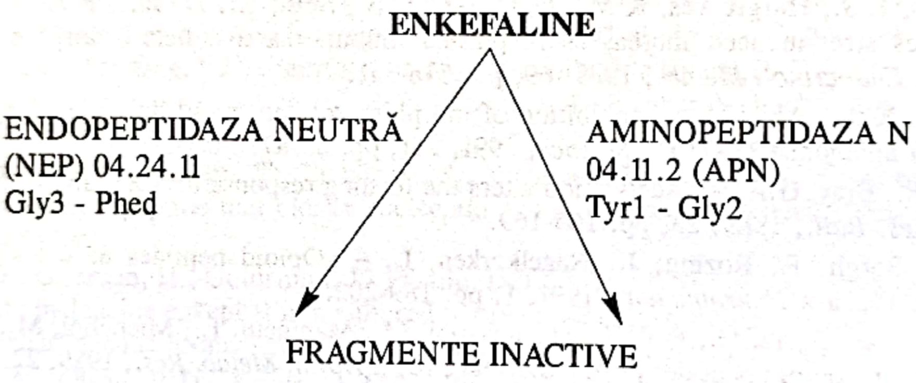
În ultimii ani s-au conturat următoarele direcţii de investigare pentru noi analgezice:

- antagonişti ai substanţei P;
- antagonişti ai bradikininei;
- antagonişti ai NMDA;
- antagonişti ai colecistokininei;
- **inhibitori de enkefalinaze.**

Referitor la această categorie, s-a pus în evidenţă faptul că enkefalinele sunt degradate de către 2 enzime (metalopeptidaze cu Zn în centrul activ), care au fost numite endopeptidaza neutră (NEP, EC, 3.4.24.11.) şi aminopeptidaza N (APN, EC, 3.4.11.2).

Investigaţiile făcute pentru a depista inhibitori ai acestor enzime, substanţe care ar permite astfel creşterea T1/2 al enkefalinelor endogene, au dus la evidenţierea unor compuşi activi, de exemplu RB 101.

INACTIVAREA ENZIMATICĂ A ENKEFALINELOR



RB 101 – proprietăţi farmacologice:

- este un drog activ după administrarea sistemică;
- inhibă atât APN, cât şi NEP;
- trece uşor bariera hematoencefalică;
- chiar la concentraţii mari la care inhibă complet degradarea enkefalinelor, nu determină efectul analgezic maxim indus de morfină, ceea ce indică faptul că nu sunt saturate toate locurile de legare ale opioizilor;
- se elimină astfel suprastimularea receptorilor, fapt care este generator de efecte adverse.

10.1.1.7.1. Inhibitorii de peptidaze şi durerea cronică

- kelatorphanul şi PC 12 (derivat din RB 101) au efect nociceptiv la şobolanii normali şi artritici;
- deoarece kelatorphanul nu trece bariera hematoencefalică, se presupune că este posibilă o acţiune la nivelul nociceptorilor periferici, unde NEP este prezentă;
- RB 120 şi RB 101 au efect antinociceptiv în testul cu formalină (0-5 minute şi 20-30 minute postformalină).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. *Inhibitori de enkefalinaze*

Compus	Capacitatea inhibitorie (nM)	
	NEP	*APN*
Kelatorphan (hidrosolubil)	1,8	380
RB 38 A (hidrosolubil)	0,9	120
PC 18	> 10000	8
ST 43	1,5	> 10000
RB 101 (prodrog)	> 10000	> 10000
RB 120 (lipofili stabili în plasmă)	> 10000	> 10000
CH 23 (derivaţi ai acidului fosfinic)	2,3	15

10.1.1.7.2. Toleranţă şi dependenţă

- administrarea cronică de RB 101 nu induce toleranţă şi dependenţă şi nici toleranţă încrucişată cu morfina (Noble, 1993) (probabil prin evitarea desensibilizării, *desensitisation*, sau a reglării descendente, *down-regulation*, a receptorilor opioizi);
- în timp ce administrarea cronică de morfină determină o hipersensibilizare la adrenalină în *locus coeruleus* (care declanşează sindromul de abstinenţă), enkefalinele nu au această acţiune decât într-o măsură foarte mică, ceea ce explică fenomenele atenuate observate după tratamentul cu inhibitori de enkefalinaze (Williams, 1987).

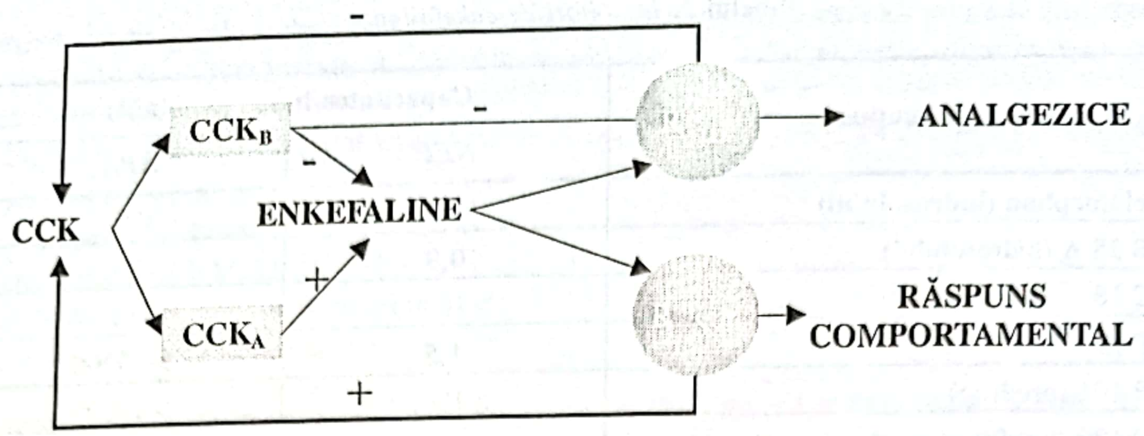
10.1.1.7.3. Neuromodularea durerii prin interacţiuni enkefaline-colecistokinine

Cercetări relativ recente au pus în evidenţă existenţa a 2 tipuri de receptori pentru CCK şi anume CCK_A şi CCK_B. Experimentele lui Derrien (1, 2) şi Noble (1, 2, 3, 4) au demonstrat că stimularea receptorilor CCK_A potenţează efectul analgezic (posibil prin stimularea eliberării de opioizi şi facilitarea proceselor de „traducere" la nivelul receptorilor μ, printr-un mecanism allosteric), în timp ce activarea receptorilor CCK_B are efect contrar.

Date ulterioare au arătat însă că sistemul enkefalinic poate regla la rândul său eliberarea de colecistokinine prin intermediul receptorilor de tip δ (Ruiz-Gayo, 1992). Aceste date i-au determinat pe Noble şi Roques să prezinte un model ipotetic de reglare a răspunsurilor analgezice şi comportamentale:

- se consideră că enkefalinele, spre deosebire de morfină, nu influenţează transmisia dopaminergică la nivelul **nucleului accumbens**, care este implicat în producerea euforiei după administrarea de opiaţi (Noble, 1997).
- se sugerează că enkefalinele ar putea fi implicate în etiologia depresiei, deoarece date experimentale au arătat efectul antidepresiv al kelatorphanului şi RB 101, efect anulat de antagonistul δ naltrindol şi de antagonistul receptorului D1-SCH 233390 (Baamonde, 1992). Similar cu RB 101 acţionează şi antagoniştii receptorului CCK_B (L-365260).
- studii efectuate de către Maldonaldo (1995) şi Ruiz (1996) tind să arate că inhibitorii de enkefalinază au o eficienţă similară metadonei în privinţa reducerii sindromului de abstinenţă realizat experimental cu naloxon la şobolani dependenţi de morfină.

Scanned with OKEN Scanner



În concluzie, inhibitorii de peptidaze pot fi o nouă clasă de analgezice care acoperă o arie de acţiune situată între opiacee şi antalgice, fără a avea acţiunile adverse ale acestora. Acţiunea acestor noi analgezice este potenţată în anumite condiţii de către antagoniştii receptorului CCK_B, ceea ce ar sugera posibilitatea scăderii dozei de opioid în tratamentele cronice. Substanţele cele mai promiţătoare, RB 101 şi RB 120, care ar putea fi utile şi în tratamentul dependenţei de opiacee, se află în curs de experimentare (Noble, 1997).

10.1.1.8. Modulatori antiopioizi. Relaţia cu toleranţa la opioizi

Într-o serie de studii efectuate în ultimul deceniu (Simmonet *et al.*, 1998) s-a evidenţiat în creier şi măduva spinării o neuropeptidă antiopioidă care ar avea acţiuni facilitatoare asupra circuitelor de transmitere a durerii.

Denumit neuropeptidă FF (FLFQPQRF – amida), acest agent modulator este eliberat la nivel spinal sub acţiunea glutamatului prin intermediul receptorilor NMDA, implicând şi canalele de Ca^{++}de tip P. Descoperirea acestei molecule i-a permis autorului să emită un punct de vedere original cu privire la mecanismul apariţiei toleranţei la analgezice, şi anume: dacă anterior se considera că toleranţa era determinată de o hiposensibilitate a receptorilor opioizi concomitent cu un decuplaj în etapele „transferului de stimul", autorul consideră că acest sistem receptor-traductor rămâne total funcţional, doar că este mascat prin punerea în joc a unui sistem de contracarare declanşat chiar prin intermediul receptorilor opioizi. Autorul introduce termenul *allostazie* pentru a demonstra că molecula analgezică nu-şi pierde eficacitatea, *ci organismul îşi modifică starea de a reacţiona* la agentul farmacologic. Astfel, *toleranţa ar fi rezultatul sensibilizării la un proces adaptativ capabil să se opună de la început şi progresiv efectului farmacologic iniţial, în speţă efectul analgezic.*

Autorul arată că stimularea receptorilor opioizi determină activarea nu numai a sistemelor inhibitoare ale nocicepţiei, ci şi – prin intermediul receptorilor NMDA – a sistemelor facilitatoare care, stimulate repetat, determină toleranţa.

Blocarea acestor sisteme facilitatoare cu antagonişti NMDA (de exemplu, Ketamina) duce la potenţarea analgeziei cu opiacee şi deschide calea dezvoltării unor asociaţii medicamentoase în care opioidului să i se adauge un blocant sintetic sau natural (neuropeptida FF) al sistemului facilitator de transmitere a durerii. Astfel de asociaţii ar avea un efect de potenţare a analgeziei şi de împiedicare a apariţiei toleranţei la opiacee.

Bibliografie

1. Derrien, M., Durieux, M., Roques, B.P. – „Antidepressant-like effects of CCK-B antagonists in mice : antagonism by naltrindole", *Br. J. Pharmacol.*, 1994, 111, pp. 956-960.
2. Derrien, M., Noble, F., Maldonado, R., Roques, B.P. – „Colecystokinin-A, but not colecystokinin-B receptor stimulation induces endogenous opioid-dependent antinociceptive effects in the hot plate test in mice", *Neurosci. Lett.*, 1993a, 160, pp. 193-196.
3. Noble, F., Fournie-Zalusky, M.C., Roques, B.P. – „Unlike morphine, the endogenous enkephalines protected by RB 101 are unable to establish a conditioned place preference in mice", *Eur. J. Pharmacol.*, 1993b, 230, pp. 139-149.
4. Noble, F., Blommaert, A., Fournie-Zalusky, M.C., Roques, B.P. – „A selective CCK-B receptor antagonist potentiates miu-, but not delta-opioid receptor mediated antinociception in the formalin test", *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 273, pp. 145-151.
5. Roques, B.P., Noble, F., Dauge, V., Fournie-Zalusky, M.C., Beaumont, A. – „Neutral endopeptidase 24.11 : structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology", *Pharmacol. Rev.*, 1993, 45, pp. 87-146.

10.1.2. Opioizii exogeni

10.1.2.1. Clasificarea analgezicelor opioide

1. Derivaţi naturali ai opiului
   a) Fenantrenici : morfina, codeina, tebaina ;
   b) Benzilizochinoleinici : papaverina, narcotina, narceina.
2. Derivaţi semisintetici opiozi
   – Etilmorfina (dionina) ;
   – Hidromorfona (dilauden) ;
   – Diacetilmorfina (heroina).
3. Derivaţi sintetici opiozi
   a) Agonişti : petidina, metadona, meperidina, dextromoramid, propoxiphen, pentazocin, tilidinid, fentanyl, etonitazen, etorfina ;
   b) Agonişti-antagonişti : nalorfina, levorphanol ;
   c) Antagonişti : naloxon, naltrexon.

10.1.2.2. Farmacocinetica opiozilor

Progresele realizate în domeniul opioizilor au fost orientate fie spre sinteza de noi derivaţi având calităţi farmacodinamice superioare, fie spre perfecţionarea performanţelor farmacocinetice, în scopul obţinerii unei biodisponibilităţi optime.

În materialul care urmează, am considerat util să parcurgem, în mod voit sintetic, câteva date de farmacocinetică clasică şi modernă a opioizilor.

10.1.2.2.1. Absorbţia

Marea majoritate a opiaceelor sunt bine absorbite după administrare parenterală (sc şi im) internă şi externă (în special la nivelul mucoasei nazale). Opioizii cu un grad mai mare de lipofilie sunt bine absorbiţi la nivelul mucoasei bucale (Weinberg, 1988) sau transdermic

(Portenoy, 1993). Frecventă este şi administrarea intrarectală, în special pentru vârstele extreme, iar unele opiacee se pot administra direct epidural şi intratecal (Goodman şi Gilman, 1996).

La majoritatea opioizilor, deşi absorbţia de la nivelul tractului gastrointestinal este foarte bună şi rapidă, biodisponibilitatea acestor produşi este redusă, datorită unui foarte semnificativ „efect al primului pasaj". De exemplu, în cazul morfinei, biodisponibilitatea preparatelor orale este de numai 25%, motiv pentru care dozele necesare obţinerii efectului terapeutic sunt proporţional mai mari în administrarea orală decât în cea parenterală. Aceasta se datorează existenţei în molecula morfinei şi a preparatelor similare a unei grupări libere hidroxil, metabolizată hepatic prin glicuronoconjugare (Katzung, 1998). Deoarece enzima responsabilă de producerea acestei reacţii prezintă semnificative variaţii interindividuale, şi dozele eficiente de morfină variază în limite foarte largi (16-364 ng/ml) (Newmann, 1982). O serie de produşi, precum codeina, oxicodona, levorphanolul şi metadona, a căror glicuronoconjugare este diminuată datorită existenţei unei grupări metil, au o biodisponibilitate superioară în adminstrare *per os* (50-60%). Un important „efect al primului pasaj" este întâlnit şi în cazul opiaceelor cu acţiune mixtă: agonişti-antagonişti şi agonişti parţiali. S-a demonstrat că mai puţin de 20% din doza administrată *per os* intră în circulaţie.

Eforturile depuse în direcţia abordării unor alte căi de administrare, mai eficiente, nu au rămas fără rezultate.

O atenţie deosebită se acordă actualmente administrării opioizilor, sub diferite forme, pe cale externă. Relativ recent, au fost introduse în practică sistemele transdermice (Portenoy, 1993). În ciuda avantajelor certe oferite de acestea (comoditate în administrare, posibilitatea administrării şi la pacienţii aflaţi în stare de inconştienţă), au existat situaţii în care absorbţia, neputând fi riguros controlată, a crescut în mod neaşteptat, având ca rezultat o intoxicaţie acută severă. Ca urmare, s-a încercat realizarea unor dispozitive de eliberare controlată transdermică a opiaceelor (fentanyl), folosind adezivi sensibili la presiune, evitându-se în acest fel accidentele (Roy, 1996).

Opioizii sunt bine absorbiţi la nivelul mucoasei bucale, având o biodisponibilitate de 40-50% (Bell, 1985). Cel mai folosit opioid administrat sublingual este buprenorfina, a cărei biodisponibilitate în administrare sublinguală este de 50%, faţă de 15% în administrare po (Bullingham, 1982). De asemenea, dintre opioizii puternic agonişti, metadona se absoarbe bine la nivelul mucoasei bucale (Weinberg, 1988). De interes recent este şi administrarea fentanylului la nivelul mucoasei bucale, condiţionat sub formă de stick-uri denumite „oralet" (Stanley, 1992). Debutul acţiunii este rapid (5-15 minute, faţă de 30-60 minute după administrare po). Farmacocinetic, fentanyl citratul transmucos oral (OTFC) se comportă similar injectării im sau iv a fentanylului. Este foarte eficient ca premedicaţie anestezică, având minime efecte adverse (Macaluso, 1996). Într-un studiu comparativ, nivelurile plasmatice au fost de două ori mai mari decât cele realizate prin administrare po a preparatului, şi au fost atinse cu 86 de minute mai devreme. Biodisponibilitatea OTFC a fost de 52% faţă de 32% pentru fentanylul po (Streisand, 1991).

Morfina ca atare nu se pretează foarte bine absorbţiei transmucoase, datorită unui grad redus de liposolubilitate. Cu toate acestea, s-au descris cazuri excepţionale de intoxicaţie acută cu morfină, în urma retenţiei timp îndelungat la nivelul cavităţii orale a tabletelor adminstrate po la pacienţi suferind de cancer laringian, cu disfagie severă (Tassinari, 1995).

Deoarece căile clasice de administrare a opioizilor sunt incomode şi uneori riscante, au fost testate alte posibilităţi de administrare a morfinei la pacienţii neoplazici. S-au realizat forme de condiţionare pentru administrare lentă intrarectală a morfinei (Bruera, 1995) şi metadonei (Ripamonti, 1995). Morfina se absoarbe bine la nivelul mucoasei rectale, având

o biodisponibilitate de 53+18% (Johnson, 1988). O creştere de cca patru ori a biodisponibilităţii opioidului s-a realizat prin condiţionarea morfinei sub formă de supozitoare conţinând alfa-ciclodextrin şi/sau xanthran (Kondo, 1996). Compararea căilor de administrare orală şi rectală folosind tablete de morfină cu eliberare lentă (MST-morfină) nu a demonstrat existenţa vreunei diferenţe între cele două căi, relativ la absorbţie (Kaiko, 1989).

Foarte eficientă pare a fi administrarea pe cale transnazală. Astfel, butorphanolul, un opioid sintetic agonist-antagonist, cu acţiune analgetică în administrare parenterală, este folosit actualmente în administrare transnazală, în tratamentul de scurtă durată al durerii moderate spre severă (migrene, afecţiuni musculo-scheletale sau dureri postoperatorii). Debutul acţiunii şi biodisponibilitatea sistemică sunt identice cu cele cunoscute în administrarea parenterală (Gillis, 1995). Un avantaj incontestabil al tratamentului cu butorphanol transnazal este şi faptul că nu necesită ajustarea dozelor la pacienţii cu leziuni renale moderate. Numai dacă valorile clearance-ului de creatinină scade sub 30 ml/minut este necesară o administrare a butorphanolului la intervale de timp mai mari (Shyn, 1996). Nu acelaşi lucru este valabil pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică, la care spaţierea dozelor este obligatorie, indiferent de gradul afectării hepatice (Vachharajani, 1996).

Farmacocinetica celor mai comune opiacee, ca morfina şi hidromorfona, este similară în administrarea parenterală (iv, im, sc).

Administrarea im pe o durată lungă a opioizilor este foarte rar folosită, datorită durerii determinate de injectarea repetată, în special la caşectici. Excepţie fac situaţiile când pacientul este în colaps vascular şi o altă cale de administrare a medicamentului este inabordabilă (Cynthia, 1996).

Calea iv este folosită în timpul crizelor dureroase. În terapia de lungă durată, această cale este mai puţin apelată, excepţie făcând doar situaţiile în care este necesară administrarea mai multor droguri, printre care şi opiaceul, pe acelaşi cateter intravenos.

Administrarea sc se face fie intermitent, la intervale de câte 8 ore, fie continuu, printr-un cateter plasat în regiunea subclaviculară, toracică anterioară sau abdominală. Mai recent s-a propus folosirea, în cazul pacienţilor care doresc şi sunt capabili să aibă un control mai mare asupra modului de autoadministrare a medicamentului, metoda analgeziei controlate de pacienţi (PCA), care poate fi utilizată cu ajutorul unor pompe computerizate. Această metodă este folosită atât pentru administrările în bolus, cât şi în infuzie continuă. Pacientul îşi adaptează singur dispozitivul, în momentul în care simte durerea. Doza este prestabilită de către medic, la fel şi intervalul minim dintre doze şi numărul maxim posibil de doze într-un anumit interval, anulând astfel posibilitatea apariţiei supradozării. PCA este folosită cu succes în tratamentul durerilor postoperatorii. Un studiu comparativ între infuzia continuă sc de hidromorfonă şi PCA a demonstrat echivalenţa celor două metode (Bruera, 1988).

Opioizii cu acţiune de scurtă durată sunt preferate celor cu administrare de lungă durată, ca levorphanolul şi metadona, datorită riscului de acumulare a acestora. Creşterea liposolubilităţii preparatelor determină o mai bună absorbţie după administrare sc. Aşa de pildă, buprenorfina este mai eficientă în administrare sc decât în administrare iv (Gralow, 1995).

Efectele adverse ale opioizilor administraţi pe cale sc sunt similare celor survenite în urma administrării pe alte căi: greţuri, vărsături, constipaţie, dezvoltarea toleranţei după câteva zile de tratament etc.

Dezavantajul căii sc este faptul că e invazivă, predispunând la infecţii la locul injectării, cel mai frecvent.

Meperidina şi congenerii săi, printre care şi fentanylul, se absorb prin toate căile cunoscute, având o biodisponibilitate orală crescută (50%). Fentanylul, agonist sintetic din clasa anilinopiperidinelor, este de 80 de ori mai potent decât morfina, având un efect deprimant respirator de mai scurtă durată comparativ cu al meperidinei.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, fentanylul şi congenerii săi (alfentanil hidroclorid, sufentanil citrat) sunt folosiţi în mod obişnuit în anestezia generală inhalatorie sau iv, dar şi în administrarea epidurală, intratecală şi analgezia postoperatorie (Hansdottir, 1996).

Fentanylul administrat intratecal este rapid absorbit, calea de absorbţie neinfluenţând semnificativ parametrii farmacocinetici.

Administrarea pe cale spinală (epidurală şi intratecală) a opioizilor ocupă un loc important în cadrul terapiei durerii neoplazice, fiind indicată cu predilecţie la pacienţii ce necesită doze mari de medicament sau la care apar efecte secundare sistemice intolerabile (vărsături în cantitate mare, somnolenţă marcată). De asemenea, se apelează la această cale în tratamentul neuropatiilor, când se administrează intraspinal un amestec de opioid şi anestezic local. Cu toate beneficiile aduse, acest tratament trebuie foarte atent condus, deoarece implică riscuri majore şi este şi foarte scump. Catetere epidurale temporare sunt utilizate pentru testarea eficacităţii produsului sau în utilizare de scurtă durată la pacienţi agonici (Patt, 1989).

O altă posibilă cale de administrare a opiaceelor, mai puţin frecventă şi încă insuficient testată, este calea inhalatorie. Se apelează mai frecvent la aceasta în vederea controlului dispneei şi tusei, şi mai puţin pentru producerea analgeziei. Biodisponibilitatea morfinei nebulizate este cuprinsă între 9 şi 35% (Chrubasik, 1988). Administrată inhalator la pacienţi cu CPC, morfina a determinat creşterea capacităţii la efort a acestora (Young, 1989).

Încă nu se cunosc suficient efectele nedorite ale administrării opiaceelor pe această cale. S-au evidenţiat un număr de cazuri de bronhospasm secundar inhalării de morfină, dar acest efect a fost atribuit impurităţilor inhalate o dată cu opiaceul (Oliver, 1986). Pe de altă parte, deşi nu s-a semnalat prezenţa de leziuni pulmonare patente consecutive administrării inhalatorii de fentanyl, la 24 de ore de la administrare a fost totuşi evidenţiat un răspuns inflamator moderat şi tranzitoriu (Goodman şi Gilman, 1996).

10.1.2.2.2. Distribuţia

În general, opioizii circulă complexaţi cu proteinele plasmatice. De exemplu, morfina în concentraţii terapeutice este legată de proteine în proporţie de 33%. Morfina liberă nu persistă ca atare în ţesuturi, în 24 de ore de la ultima doză concentraţiile plasmatice fiind mult scăzute. Metadona are o afinitate mai mare pentru proteinele plasmatice, fiind cuplată cu acestea în proporţie de 90%.

Complexele opioid-proteină părăsesc rapid circulaţia sistemică, pentru a se distribui predominant la nivel pulmonar, hepatic, splenic şi renal, adică în organele parenchimatoase. Deşi concentraţiile la nivel musculo-scheletal sunt reduse, acest ţesut reprezintă principalul rezervor pentru medicament, datorită masei sale mari (K 93).

Consecutiv administrării în doze mari a unor opiacee mai lipofile, cum ar fi fentanylul, de exemplu, se remarcă o acumulare importantă ca depozit la nivelul ţesutului adipos.

De o importanţă clinică deosebită este faptul că, după stoparea administrării de metadonă, concentraţiile plasmatice atinse iniţial sunt menţinute pe o durată mai mare de timp datorită eliberării lente şi susţinute de opioid din situsurile de legare extravasculare (Kreek, 1979). Aceasta ar explica prezenţa unui sindrom de abstinenţă benign la metadonă.

Deşi locul primar de acţiune a opiaceelor este SNC, cantităţi reduse de drog traversează BHE. Dintre opiacee, concentraţiile cele mai mari la nivel nervos-central sunt realizate de către cele cu liposolubilitate crescută, cum ar fi: codeina, heroina sau metadona, care realizează concentraţii maxime în SNC (la 1-2 ore după administrare sc sau im), în timp ce morfina traversează BHE într-o proporţie mai redusă, datorită polarităţii moleculei. Cantităţi mici de morfină introduse epidural sau direct în canalul medular induc o analgezie profundă,

cu durata între 12 şi 24 de ore. Metoda nu este lipsită însă de riscul depresiei respiratorii, care se poate instala mai târziu.

10.1.2.2.3. Metabolizarea

În marea lor majoritate, opioizii sunt convertiţi în metaboliţi polari, ulterior excretaţi renal, împreună cu mici cantităţi de opiaceu nemodificat.

Compuşii cu grupări hidroxil libere, precum morfina şi levorphanolul, suferă rapid un proces de glucuronoconjugare hepatică.

6-glucuronid-morfina (6GM), metabolitul major activ al morfinei, are acţiuni farmacologice similare cu cele ale morfinei. Administrat sistemic, este de două ori mai potent comparativ cu morfina, atât în modelul animal, cât şi în cel uman (Osborne, 1988). Diferenţele devin mai evidente în momentul traversării BHE, pe care metabolitul activ o traversează mai greu. Astfel, s-a demonstrat că, în administrare directă intracerebroventricular sau intratecal la şoareci sau şobolani, 6GM este de 100 de ori mai eficient decât morfina (Paul, 1989), ceea ce demonstrează că 6GM traversează mai greu BHE.

Considerată iniţial un metabolit inactiv al morfinei, s-a demonstrat că 6GM intervine în manifestarea efectului analgezic al opioidului (Portenoy, 1991 ; Osborne, 1988). Astfel, în administrare po, nivelurile sanguine de 6GM le depăşesc pe cele realizate de morfină. Graţie potenţei sale superioare, precum şi concentraţiilor ridicate, 6GM poate fi considerată parţial responsabilă pentru efectul analgezic al morfinei la pacienţii care au primit cronic morfină *per os*. 6GM este excretată urinar. În insuficienţa renală, cantităţile de 6GM se pot acumula, explicând astfel eficienţa şi durata mai mare de acţiune a morfinei la pacienţi cu funcţia renală compromisă.

La adulţii tineri, T1/2 al morfinei este de 2-3 ore ; cel al metabolitului activ este ceva mai mare. Levorphanolul se metabolizează mai greu (T1/2 = 12-16 ore), de aceea administrarea sa repetată la intervale scurte de timp conduce la acumularea medicamentului în plasmă (Foley, 1985).

Opiaceele cu grupări esterice (meperidina, heroina) sunt rapid hidrolizate de către esterazele tisulare. Astfel, heroina este hidrolizată iniţial la stadiul de 6-monoacetilmorfină (6-MAM), apoi la morfină, care va fi conjugată cu acidul glucuronic. Atât heroina ca atare, cât şi metabolitul său, 6-MAM, sunt mai liposolubile comparativ cu morfina, motiv pentru care traversează mai uşor BHE. S-a demonstrat că 6-MAM şi morfina sunt responsabile pentru efectele farmacologice ale heroinei (Goodman şi Gilman, 1996).

O altă cale de metabolizare a opioizilor, minoră de această dată, este N-demetilarea hepatică. În prezenţa leziunilor hepatice sau renale, concentraţiile plasmatice terapeutice pot fi atinse cu doze mai mici decât cele obişnuite (K 93).

Codeina suferă un proces de metabolizare hepatică atât prin glucuronoconjugare (majoritatea), cât şi prin N-demetilare (10%), cu formare de morfină liberă, ce suferă ulterior procesul de conjugare.

Efectul analgetic al codeinei este legat de procesul de demetilare la morfină, catalizat de spartein-oxidază (CYP2D6) localizată hepatic şi, posibil, şi în SNC. Chinidina, un puternic inhibitor de CYP2D6, traversează BHE în cantităţi reduse, dar pretratarea bolnavului cu chinidină va conduce la o marcată diminuare a concentraţiei morfinei în LCR, după administrarea codeinei. Cu toate acestea, e cert că demetilarea codeinei în SNC nu este în totalitate blocată de chinidină (Sindrup, 1996).

Codeina are însă o afinitate redusă pentru receptorii opioizi ; efectul său analgetic se datorează morfinei, liberă şi conjugată, rezultată din procesul de metabolizare. Efectul său antitusiv implică însă receptori distincţi care leagă exclusiv codeina. T1/2 al codeinei = 2-4 ore (Goodman şi Gilman, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2.2.4. Excreţia

Majoritatea metaboliţilor opioizi sunt excretaţi renal. În cantităţi reduse, drogul este eliminat renal, nemodificat.

Derivaţii glucuronoconjugaţi intră în proporţie redusă în circuitul entero-hepatic, ceea ce explică probabil existenţa acestor metaboliţi în cantităţi mici în fecale şi urină, pe parcursul câtorva zile după administrarea ultimei doze.

Codeina este excretată urinar, în mare parte sub formă de metaboliţi inactivi, iar heroina este eliminată din organism tot urinar, sub formă de morfină liberă şi conjugată.

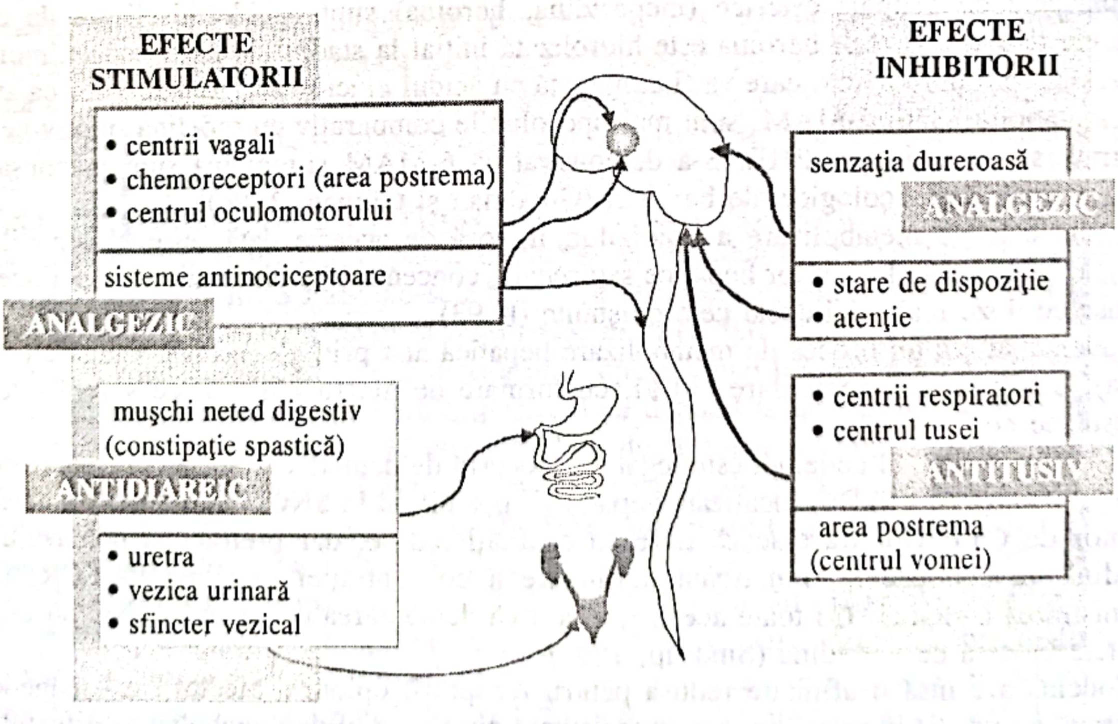
S-a demonstrat că, în urma acidifierii urinei, cantitatea de metadonă excretată renal creşte (Goodman şi Gilman, 1996).

O serie de studii recente au demonstrat încorporarea opioizilor şi metaboliţilor lor în firul de păr, într-o relaţie direct proporţională cu volumul de pigment (melanină) existent în acesta. Rezultatele acestor cercetări sunt utile în probarea medico-legală a intoxicaţiei acute şi cronice cu opiacee.

10.1.2.2.5. Particularităţi farmacocinetice legate de vârstă şi stări patologice

Există un număr important de factori care afectează sensibilitatea la opioizi. În cele ce urmează, ne vom ocupa de vârstă şi de o serie de boli cronice.

Vârsta influenţează categoric farmacocinetica medicamentelor în general, implicit şi pe cea a opioizilor. Nou-născuţii au barierele naturale încă imature şi procesele enzimatice deficitare, ceea ce explică de ce valorile timpilor de înjumătăţire, ale volumelor de distribuţie, clearance--urilor etc. le ating pe cele ale adulţilor la vârsta de 6 luni. De asemenea, BHE nu este funcţională, ceea ce permite atingerea rapidă a unor concentraţii toxice la nivel nervos-central.



Pe de altă parte, analgezicele opioide traversează BHP, inducând o depresie respiratorie importantă la nou-născut, cu toate că drogul nu a indus nici o modificare semnificativă în

organismul matern. Nalbuphinul, un agonist-antagonist frecvent utilizat în analgezia obstetricală, produce efecte adverse perinatale importante. Apare justificată aşadar administrarea im de naloxon pentru a preveni instalarea depresiei cardio-respiratorii fetale (Nicolle, 1996). S-a demonstrat că pentazocina traversează BHP la un nivel mai redus.

La vârstnici se recomandă de principiu reducerea dozelor, cerinţă impusă de declinul general al funcţiilor organismului la bătrâni (renală, hepatică, respiratorie).

Toate analgezicele opioide sunt metabolizate hepatic, motiv pentru care necesită o administrare cu precauţie la persoane cu insuficienţă hepatică, deoarece, datorită leziunilor hepatice, consecutiv administrării orale, poate creşte biodisponibilitatea şi pot apărea efecte adverse (Suwe, 1981).

Afecţiunile renale pot altera semnificativ farmacocinetica morfinei, codeinei, dihidrocodeinei, meperidinei, propoxifenului.

Metabolitul activ atât al morfinei, cât şi al codeinei, 6GM, se poate acumula în cursul unui tratament de durată la pacienţi cu funcţia renală compromisă. De asemenea, când meperidina este administrată unor asemenea pacienţi, acumularea de normeperidină (metabolit activ) poate induce tremurături şi convulsii (Kaiko, 1983).

Propoxifenul se metabolizează la norpropoxifen, a cărui acumulare prin administrare repetată de opioid determină instalarea unei cardiomiopatii toxice care nu răspunde favorabil la naloxon (Chan, 1987).

O atenţie deosebită necesită prescrierea opiaceelor de tipul morfinei la pacienţi cu funcţie respiratorie compromisă (bronşitici cronici, emfizematoşi, cifoscoliotici, mari obezi). La aceştia, efectele deprimante respiratorii ale opioizilor pot fi dezastruoase, datorită pierderii sensibilităţii la efectul stimulator bulbar al CO_2.

Traumatismele acute sunt însoţite de modificări ale perfuziei hepatice şi ale concentraţiei proteinelor de fază acută. Explicaţia clearance-ului scăzut şi a timpului de înjumătăţire crescut constă într-o legare mai mare de proteinele plasmatice, scăderea fluxului sanguin hepatic, precum şi reducerea funcţiei hepato-celulare. Clearance-ul diminuat în aceste condiţii poate induce acumularea drogului, cu fenomene toxice (Christie, 1995).

Un număr de studii a urmărit modificarea parametrilor farmacocinetici ai opioizilor în cursul infecţiei postoperatorii (E. coli) şi au demonstrat că endotoxina eliberată antagonizează efectul deprimant respirator al alfentanilului, crescând volumul de distribuţie şi clearance-ul anestezicului (Bjorkmann, 1996).

Evident că eforturile depuse de cercetătorii din industria farmaceutică vor evidenţia noi direcţii pentru abordarea în condiţii cât mai favorabile pentru pacient a analgeziei cu opioizi.

Până atunci, cunoaşterea avantajelor oferite de progresele realizate în domeniul farmacocineticii considerăm că este o datorie a oricărui medic practician.

10.1.2.3. Principiile utilizării de analgezice opioide în tratarea durerii

1. Individualizarea dozei şi a căii de administrare, precum şi a schemei de terapie.
2. Administrarea analgezicelor la intervale fixe de timp, dacă durerea este prezentă în cea mai mare parte a zilei.
3. Familiarizarea cu dozele terapeutice şi modul de administrare a câtorva opiozi cu acţiune puternică.
4. Administrarea de doze adecvate la nou-născuţi şi copii mari.
5. Urmărirea atentă a pacientului, în special la iniţierea sau schimbarea regimului de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

6. La schimbarea opioidului sau în cazul abordării unei noi căi de administrare, se recomandă folosirea de tabele echianalgezice pentru estimarea dozei necesare. Ulterior, în funcţie de răspunsul pacientului, se poate modifica doza estimată.
7. Recunoaşterea şi tratarea efectelor adverse.
8. Cunoaşterea efectelor nocive potenţiale ale Meperidinei şi cele ale agonişti-antagoniştilor, în special ale Pentazocinei.
9. Nu se va utiliza placebo pentru evaluarea naturii senzaţiei dureroase.
10. Urmărirea instalării toleranţei şi tratamentul adecvat al acesteia.
11. Cunoaşterea instalării dependenţei fizice şi prevenirea sindromului de abstinenţă.
12. Urmărirea permanentă a statusului psihologic al pacientului (*apud* Max *et al.*).

10.1.2.4. Toleranţa şi dependenţa la opioizi – implicaţii farmacologice
(în colaborare cu dr. Irina M. Jaba)

Toleranţa

Toleranţa constă în necesitatea administrării unor doze progresiv mai mari pentru a obţine efectul iniţial. Clinic se recunoaşte prin micşorarea duratei analgeziei, bolnavii solicitând medicamentul la intervale mai scurte. De regulă, toleranţa la opioizi este încrucişată, dar poate fi incompletă, probabil datorită interacţiunii diferite cu receptorii opioizi. Aceasta permite schimbarea medicamentului atunci când doza necesară pentru analgezie depăşeşte limitele de siguranţă admise. În general, toleranţa apare cu atât mai repede şi este cu atât mai semnificativă cu cât se administrează doze mai mari la intervale mai scurte, dar fenomenul este iniţiat încă de la prima doză.

Toleranţa la opioizi este un proces farmacodinamic ce implică o hipersensibilitate a membranelor neuronale la mediatorii excitatori, ceea ce duce la necesitatea administrării unor doze mai mari de medicament care să inhibe eliberarea acestor mediatori. Se presupune de asemenea că apar modificări în structura, numărul şi afinitatea receptorilor opioizi, asociate cu modificări adaptative ale canalelor de Ca voltaj-dependente şi în calea AMPc, cu un deficit de opioizi endogeni. Desensibilizarea receptorilor este caracterizată de pierderea abilităţii opioidului agonist de a inhiba activitatea adenilatciclazei şi de fenomenul de reglare descendentă (*down-regulation*).

Dependenţa

Dependenţa la opioizi se manifestă în primul rând la persoanele sănătoase şi mult mai puţin semnificativ la cele bolnave.

Dependenţa psihică apare datorită efectului euforizant, antianxios al opioizilor şi este relativ frecventă când opioizii nu sunt folosiţi în scop terapeutic.

Dependenţa fizică se dezvoltă în paralel cu toleranţa şi apare relativ independent de dependenţa psihică. La întreruperea administrării de opioizi, persoanele cu dependenţă manifestă un sindrom de abstinenţă (sevraj) cu simptome caracteristice. Administrarea cronică de morfină inhibă secreţia de adrenalină în locus coeruleus, şi astfel sindromul de abstinenţă la opioizi este determinat de creşterea bruscă a secreţiei adrenergice la acest nivel prin dispariţia inhibiţiei opioide.

Clinic, sindromul de abstinenţă („furtuna vegetativă") debutează prin anxietate, hipersecreţie nazală şi lacrimală, midriază, apoi bolnavul devine agitat, apar dureri

musculare, tahicardie, hipertensiune arterială, crampe abdominale, vomă, diaree, frisoane cu piloerecţie, sudoraţie excesivă. După această fază acută ce durează în medie 7-10 zile urmează sindromul de abstinenţă prelungit care persistă până la 6 luni, perioadă în care pacientul resimte la fel de intens nevoia de opioizi şi poate relua consumul acestora chiar dacă este sub tratament. Simptomele sunt atribuite hiperactivităţii noradrenergice din locus coeruleus asupra căruia nu mai acţionează inhibitor opioizii exogeni şi endogeni. Tulburările de comportament se explică prin creşterea adenilatciclazei şi a proteinkinazei A în anumite zone ale SNC (locus coeruleus, nucleul accumbens).

Gradul de dependenţă este în funcţie de tipul de opioid, frecvenţa administrării şi cantitatea administrată. Intensitatea sindromului de abstinenţă este mai mare în cazul opioizilor cu durată scurtă de acţiune (heroina, morfina), spre deosebire de opioizii cu durată lungă de acţiune (metadona, buprenorfina), care dau un sindrom de abstinenţă mai blând, dar cu durată mai mare.

Tratamentul adicţiei

Tratamentul dependenţei de opiacee se face în prezent în **două etape**, detoxifierea şi terapia de întreţinere. Studii recente evidenţiază rolul terapiei de întreţinere asociată detoxifierii pentru creşterea eficacităţii tratamentului, în special la dependenţii de heroină.

I. Detoxifierea

Se realizează utilizând:

A. Substanţe opioide
  1. agonişti cu sindrom de sevraj mai scăzut (sindromul de sevraj este mai uşor şi cu durată de acţiune mai lungă): metadona.
  2. antagonişti sau agonişti parţiali / agonişti-antagonişti, administraţi în doze mici, în scopul refacerii sensibilităţii faţă de opioizii endogeni: naloxon, nalmefen.

B. Substanţe nonopioide
  1. α_2 stimulante: clonidina.
  2. β_2-blocante centrale (inhibă secreţia centrală de noradrenalină), cu scopul ameliorării sindromului de sevraj.

A.2. Antagonişti

Există posibilitatea detoxifierii rapide prin administrare de antagonişti, în acest caz scăzând durata sindromului de abstinenţă la opiacee (nu se ştie mecanismul care determină această scădere). Simptomele precipitate de antagonişti sunt similare şi se instalează mai rapid decât în cazul întreruperii bruşte a administrării.

Naloxon este un antagonist opioid care determină scăderea analgeziei produse de opioid, iar la narcomani, apariţia rapidă a sindromului de abstinenţă. Doze de 0,1-0,2 mg administrate intramuscular determină un sindrom de abstinenţă cu durata de 30-60 de minute. S-a observat că la consumatorii cronici de morfină e necesară o cantitate mai mică de antagonist (0,2 mg) pentru apariţia sindromului de abstinenţă decât la persoanele cărora li s-a administrat o singură doză de morfină (10 mg naloxon necesar). La pacienţii dependenţi de metadonă, asocierea buprenorphină – naloxon a dus la atenuarea efectului antagonist al naloxon.

Nalmefen este tot un antagonist opioid utilizat cu prudenţă datorită cardiotoxicităţii crescute.

Scanned with OKEN Scanner

B.1. α_2 stimulante

Clonidina, agonist $\alpha 2$ adrenergic, acţionează prin autoreceptorii din locus coeruleus pentru a suprima hiperactivitatea adrenergică ce determină apariţia sindromului de abstinenţă. Este eficace la suprimarea efectelor vegetative (transpiraţii, diaree, dureri intestinale, greaţă) şi mai puţin importantă la suprimarea insomniei, a durerilor musculare. Administrând concomitent un antagonist opioid şi clonidină, în patru zile se trece de la dependenţa de opioid la tratament de întreţinere cu antagonist.

II. Terapia de întreţinere

În tratamentul de lungă durată al dependenţei la opioizi se utilizează:

1. agonişti: metadona, levometadil acetat, propoxifen
2. agonişti – antagonişti: butorfanol, buprenorfina, nalbufina, pentazocina
3. antagonişti pe receptorii opioizi: naltrexon.

II.1. Agonişti

II.1.A. Metadona

Cel mai vechi agonist şi medicament utilizat în prezent în terapia dependenţei de morfină şi derivaţi este metadona. În doze iniţiale de 15-40 mg/zi, apoi 20-120 mg/zi). Se administrează intramuscular sau per os, sub monitorizare atentă, deoarece poate determina adicţie.

În SUA, aproximativ 90.000 de pacienţi sunt implicaţi în tratamentul de menţinere cu metadonă. Experimental s-a observat că metadona scade autoadministrarea de opioizi în funcţie de doză, doza optimă fiind între 60 şi 100 mg/zi administrată oral, zilnic, datorită acţiunii de numai 24 de ore. Există abţineri şi chiar contraindicaţii legate de tratamentul cu metadonă, deoarece acest agonist menţine dependenţa fizică la opioizi. Sindromul de abstinenţă apărut după întreruperea administrării de metadonă are intensitate mai mică, dar durată mai lungă decât cel apărut după oprirea consumului de morfină sau heroină. Acest lucru se explică prin efectul de cumulare: menţinerea concentraţiilor iniţiale mai mult timp datorită eliberării lente şi susţinute de metadona din situsurile de legare extravasculare, sindromul de abstinenţă apărând la 36-72 de ore după oprirea terapiei, având durata de aproximativ 2 săptămâni şi o simptomatologie mai blândă comparativ cu sindromul de abstinenţă la morfină şi derivaţi.

Tratamentul trebuie iniţiat cu doze minime eficace pentru a evita instalarea prea rapidă a toleranţei – doza analgetică necesară de metadona este de 10 mg zilnic, iar sindromul de abstinenţă apare la doze de 2 mg/70 kg zilnic. Totuşi eficacitatea metadonei în tratamentul dependenţei la opioizi nu poate fi contestată şi nici un alt medicament utilizat nu s-a demonstrat a fi mai eficient. Alternativele farmacoterapice se dezvoltă nu datorită ineficienţei metadonei, ci datorită faptului că nu există în toate ţările, nu este la fel de eficace la toţi pacienţii şi nu este indicată tuturor dependenţilor de opioizi.

II.1.B. Levometadil acetat (levo-alfa-acetil-metadol, LAAM)

LAAM este un agonist sintetic pe receptorii μ opioizi, asemănător structural metadonei. Are durata de acţiune lungă şi din acest motiv poate fi administrat numai de trei ori pe săptămână, iar eficacitatea este similară cu cea a metadonei. Acţiunea terapeutică este explicată prin mecanismul de toleranţă şi substituţie la opioizi.

LAAM determină efecte opioide μ agoniste, inclusiv analgezie, depresie respiratorie, mioză, euforie, iar la persoanele dependente de opioizi determină suprimarea sindromului

de abstinenţă la opioizi. Poate produce sau susţine dependenţa fizică la opioizi, întreruperea administrării fiind urmată de apariţia sindromul de abstinenţă. După administrarea unor doze echivalente de întreţinere, sindromul de abstinenţă după LAAM şi metadona au intensitate şi durată asemănătoare, deşi cel apărut după LAAM se instalează mai lent.

Caracteristicile LAAM care l-au indicat pentru tratamentul dependenţei la opioizi sunt disponibilitatea administrării orale, iniţierea lentă şi durata lungă a acţiunii, precum şi posibilitate relativ redusă de a determina dependenţă. LAAM este metabolizat la doi compuşi, nor-LAAM şi di-nor-LAAM, ambii cu acţiune mai puternică decât LAAM în sine dar cu timp de înjumătăţire mai lung.

După administrarea orală efectele LAAM apar după aproximativ 90 de minute, cu efect maxim la 4 ore, în timp ce administrarea parenterală determină apariţia efectelor după 4-6 ore şi efect maxim după 12-16 ore. Aceasta se explică prin efectul primului pasaj şi acumularea progresivă de metaboliţi după administrarea parenterală. În administrarea cronică se produce acumularea metaboliţilor şi sunt necesare 2-3 săptămâni după oprirea administrării pentru stabilizarea nivelurilor plasmatice. Această apariţie lentă a efectelor şi acumularea metaboliţilor scade abuzul de LAAM în special în administrarea parenterală. Efectul nedorit al acestei acţiuni tardive este substituţia farmacologică târzie, ceea ce creşte riscul reînceperii utilizării de heroină în această perioadă.

LAAM suprimă sindromul de abstinenţă la opioizi pentru 72 de ore, durata de acţiune permiţând administrarea de numai trei ori pe săptămână. Trebuie evitată administrarea zilnică datorită toxicităţii prin acumularea metaboliţilor.

II.1.C. Propoxifenul

Propoxifenul este un agonist opioid utilizat în atenuarea sindromului de abstinenţă la opioizi, dar se utilizează cu precauţie datorită posibilităţii de a da dependenţă.

II.2. Agonişti-antagonişti

Principalii agonişti-antagonişti utilizaţi în terapia dependenţei la opioizi sunt butorphanol, buprenorfina, nalbufina şi pentazocina. Activitatea antagonistă a agonist-antagoniştilor determină un sindromul de abstinenţă ce diferă de cel produs de naloxon.

II.2.A. Butorfanolul

Butorfanolul nu a putut înlocui morfina şi suprima sindromul de abstinenţă la persoanele menţinute pe doză mică de morfină (60 mg/zi). S-a efectuat un studiu cu butorfanol administrat transnazal şi intramuscular. În administrarea transnazală instalarea acţiunii este încetinită, activitatea este scăzută (nu apare senzaţia de disforie). La administrarea intramusculară (4 mg) apare senzaţia de disforie.

II.2.B. Buprenorfina

G.E. Bigelow şi K.L. Preston subliniază efectele antagoniste slabe ale buprenorfinei. Pacienţii trataţi cu doze mici de metadona cărora li se administrează buprenorfina sublingual 4 mg şi intramuscular 8 mg nu raportează apariţia unor efecte naloxon-like, deşi există studii care atestă faptul că la doze mai mari de metadonă, buprenorfina determină apariţia sindromului de abstinenţă.

Buprenorfina se utilizează în intoxicaţia cronică cu morfină şi heroină. Acţiunea de antagonist pe receptorii opioizi face ca la doze mai mari de 1,2 mg intensitatea depresiei să fie constantă. Administrarea concomitentă cu alte analgezice AINS permite scăderea dozei de opioid. Instalarea rapidă a toleranţei şi dependenţei determină scăderea treptată a dozelor pentru a evita instalarea sindromului de abstinenţă.

II.2.C. Nalbufina

Nalbufina are activitate antagonistă mult mai puternică comparativ cu activitatea agonistă. În studii efectuate cu pacienţi dependenţi de opioizi antrenaţi în discriminarea a 3 droguri (ser fiziologic, hidromorfon, naloxon), au identificat nalbufina ca fiind naloxon-like. Arvarz şi Pope evidenţiază faptul că predispoziţia spre abuzul de opioizi agonist-antagonişti de tipul nalbufină, heroină este favorizat de utilizarea abuzivă de steroizi androgeni anabolici (în special la atleţi).

II.2.D. Pentazocina

Pentazocina se administrează concomitent cu naloxon pentru a preveni instalarea dependenţei.

II.3. Antagonişti

II.3.A. Naltrexon

Principalul antagonist utilizat în tratamentul de durată al dependenţei la opioizi este naltrexon, utilizat în tratamentul de durată al adicţiei la opiacee, dar numai după dispariţia sindromului de abstinenţă. Nu se administrează la pacienţii la care testul cu naloxon este pozitiv (se începe tratamentul cu naltrexon numai după efectuarea testului cu naloxon, care demonstrează dispariţia sindromului de abstinenţă). Naltrexon se utilizează în dependenţa de metadona, trecerea făcându-se treptat, prin scăderea dozei de metadonă până la scoaterea completă din tratament a acesteia şi înlocuirea cu naltrexon.

III. Noi medicamente

În prezent se urmăreşte dezvoltarea de noi medicamente utilizabile în terapia dependenţei la opioizi pentru individualizarea tratamentului.

Experimental, Maldonaldo şi Ruiz au demonstrat că **inhibitorii de enkefalinaze** au eficacitate similară metadonei în privinţa reducerii sindromului de abstinenţă realizat experimental cu naloxon la şoareci dependenţi de morfină. Enkefalinele determină în mică măsură hipersensibilizarea la adrenalină în locus coeruleus, ceea ce explică fenomenele de intensitate mică apărute după tratamentul cu inhibitori de enkefalinaze. Astfel de inhibitori sunt RB 101, RB 120, CH 23, PC 18, ST 43, RB 38 A. Capacitate inhibitorie maximă pe endopeptidaza neutră au PC 18, RB 102 şi RB 120, iar pe aminopeptidaza N ST 43, RB 101 şi RB 120 ; dar chiar la concentraţii mari, care inhibă complet activitatea enkefalinazică, nu apare efectul analgezic maxim indus de morfină.

Simmonet *et al.* (1998) susţin existenţa în măduva spinării a unei **neuropeptide antiopioide** cu acţiune facilitatoare asupra circuitului de transmitere a durerii. Există ipoteza potrivit căreia toleranţa la analgezice apare prin acţiunea neuropeptidei FF eliberate la nivel spinal sub acţiunea glutamatului prin intermediul receptorilor NMDA şi a canalelor de calciu de tip P. Blocarea acestor sisteme facilitatoare prin antagonişti NMDA (ex. ketamina) potenţează analgezia cu opiacee şi împiedică apariţia toleranţei (se sugerează asocierea opioid – blocant sintetic sau natural al sistemului facilitator de transmitere a durerii). Se pare că nu este vorba de o simplă potenţare a acţiunii opioide, ci de faptul că blocarea situsului reglator al glicinei de pe receptorul NMDA are efecte similare dispariţiei toleranţei.

NO sintaza a fost de asemenea implicată în toleranţa la morfină : administrarea de inhibitori ai NO sintazei la animale tolerante la morfină determină dispariţia fenomenului de toleranţă deşi continuă administrarea opioidului.

Antagoniştii NMDA şi inhibitorii de NO sintază au eficienţă în dependenţa la morfină şi agonişti δ (DPDPE), în schimb nu au efect în toleranţa la agonişti κ. Această revenire din

starea de toleranţă la administrarea de antagonişti NMDA şi inhibitori de NO sintetază indică faptul că toleranţa reprezintă o stare de echilibru între activarea unor procese şi inactivarea lor.

O altă posibilitate de tratament al toleranţei la morfină ar fi administrarea de agonişti pe receptorii caerulein sau cholecistokinină – 8 sau de antagonişti în cantitate mare pe receptorii CCKA sau în cantitate mică pe receptorii CCKB, în ambele cazuri apărând scăderea toleranţei la morfină.

Hurle, Goirigolzarri şi Valdizan susţin – într-un studiu publicat în 2000 în revista *British Journal of Pharmacology* – că asocierea unui **blocant al canalelor de calciu de tip L** (de tipul nimodipine) la administrarea cronică de opioizi ar fi utilă în a evita dezvoltarea toleranţei prin prevenirea decuplării receptorilor μ de pe sistemele efectoare. Autorii au realizat un studiu pe şoareci administrând cronic concomitent sufentanil, agonist pe receptorii μ opioizi, şi nimodipină, blocant de canale de calciu, şi au observat nu numai lipsa apariţiei toleranţei la opioid, dar şi apariţia hipersensibilizării la efectele analgezice ale opioidului prin schimbarea sistemului efector al adenilatciclazei determinat de activarea receptorului μ datorită blocării susţinute a canalelor de calciu. Aceasta s-ar explica prin interacţiunea încrucişată între calea adenilatciclazei şi canalele de calciu voltaj-dependente. Pentru a demonstra interacţiunea dintre calea adenilatciclazei şi canalele de calciu voltaj-dependente, au apreciat răspunsul la forskolin al adenilatciclazei. Astfel, în administrarea cronică numai de sufentanil se observă apariţia toleranţei manifestată prin inhibarea acumulării de AMPc indus de forskolin. Dimpotrivă, la administrarea concomitentă de sufentanil şi blocanţi de canale de calciu se păstrează acumularea de AMPc sub influenţa forskolinului.

Importanţa clinică a acestui studiu constă în aceea că oferă posibilitatea scăderii necesarului zilnic de morfină utilizată pentru analgezia din cancer în administrarea asociată cu nimodipine.

Concluzii

1. Toleranţa şi dependenţa la opioizi au devenit o preocupare necesară în contextul creşterii utilizării opiaceelor pe piaţa drogurilor din România.
2. Întrucât instalarea toleranţei şi dependenţei implică mecanisme complexe, profilaxia şi tratamentul acestor fenomene se bazează pe asocieri medicamentoase.
3. Nu există până în prezent un tratament 100% eficace.
4. Pe lângă terapiile „clasice" cu metadonă şi naloxon, se profilează utilizarea cu efecte satisfăcătoare a clonidinei, levometadilului, buprenorfinei, a inhibitorilor de enkefalinaze sau colecistokininei, precum şi a coadministrării de inhibitori de canale de calciu.
5. Reactivitatea individuală la opioizi este o realitate şi din acest motiv şi tratamentul trebuie individualizat.
6. Este extrem de important ca, după terminarea tratamentului în clinici de profil, pacientul să fie monitorizat atent, deoarece „foamea de drog" persistă luni de zile şi recăderile sunt frecvente.
7. Nu trebuie evitată o terapie opioidă corectă şi suficientă la bolnavi din cauza temei de adicţie: este un fapt clar demonstrat că adicţia la bolnavi este *nesemnificativă* în comparaţie cu indivizii normali.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2.5. Preparate analgezice opioide

MORFINA SULFAT

Posologie :

- po : A : 10-30 mg la 4 ore (tablete retard : la 8-12 ore) ;
- sl : A : 5 mg la 4 ore ;
- im : A : 5-20 mg la 4 ore ;
- sc : A : 5-20 mg la 4 ore ;
- C : 0,1-0,2 mg/kgc la 4 ore ;
- iv : A : 2,5-15 mg la 4 ore (sau piv, 1-10 mg/h ; se creşte doza la nevoie, maxim 150 mg/h) ;
- iv : (PCA) : 0,5-3 mg, la 5-20 min.
- ir : A : 10-20 mg la 4 ore ;
- epidural : A : 5-10 mg/zi.

Indicaţii :

- dureri acute şi cronice severe (cancer, traumatisme, infarctul de miocard acut) ;
- analgezie şi sedare preoperator ;
- dispneea din edemul pulmonar acut.

Contraindicaţii :

- hipersensibilitatea la morfină şi alţi opioizi ;
- hipertensiune intracraniană ; traumatisme cranio-cerebrale ;
- stări convulsive ; comă alcoolică ;
- diaree infecţioasă, înaintea stabilirii etiologiei ;
- hipertrofie de prostată ;
- abdomen acut, înainte de stabilirea etiologiei ;
- afecţiuni ale căilor biliare ;
- pancreatită acută ;
- afecţiuni inflamatorii ale intestinului ;
- insuficienţă hepatică ;
- insuficienţă renală ;
- boala Addison ; hipotiroidism ;
- travaliu, în cazul unei naşteri premature.

Precauţii :

- psihoze de natură toxică ;
- aritmii ;
- emfizem pulmonar ; cord pulmonar cronic ;
- cifoscolioză ; obezitate ;
- vârstnici, copii sub 6 ani ;
- **hipovolemie.**

Efecte secundare :

SNC	GI	CV	GU	HS	MISC
– depresie respiratorie – euforie/ disforie – somnolenţă/ insomnie – sedare/ excitaţie (femei, vârstnici) – tulburări de orientare spaţială – tulburări vizuale – senzaţie de plutire – convulsii – deprimarea centrului tusei – mioză – reducerea secreţiei lacrimale – addicţie	– uscăciunea gurii – anorexie – greţuri, vărsături – epigastralgii – colică biliară – constipaţie – alterarea funcţiei hepatice (↑ TGP, TGO)	– bradicardie – sincopă – palpitaţii – congestie superioară a corpului – scăderi tensionale	– retenţie/ incontinenţă urinară – disurie – oligurie – TDS – libido ↓ – travaliu prelungit – apnee la nou-născut	– prurit – rash – edem – urticarie – şoc	– transpiraţii – porfirie acută – hipotermie

Observaţii de folosire :

➤ Tabletele se înghit întregi, fără a se sfărâma sau mesteca.

➤ Soluţiile pentru uz intern se diluează cu apă, într-un păhărel pentru lichior (30 ml) sau cu un aliment semisolid.

➤ Pentru tratamentul iv e necesară o diluţie. Se administrează lent (4-5 min.). Administrarea rapidă poate precipita instalarea depresiei respiratorii, hipotensiunea şi colapsul. Administrarea în perfuzie iv necesită supravegherea permanentă a ritmului de perfuzare. Doza trebuie astfel titrată pentru a obţine efect analgezic, fără sedare excesivă, depresie respiratorie sau hTA.

➤ Este de preferat administrarea la intervale egale de timp, pentru menţinerea unor niveluri plasmatice constante.

➤ Medicamentul se păstrează în flacoane etanşe, la temperaturi între 15 şi 30 °C şi ferit de lumină. Este interzisă refrigerarea, cu excepţia supozitoarelor.

➤ Pentru evitarea iritaţiei gastrice, administrarea preparatelor po se face cu lapte sau postprandial.

➤ Înainte de fiecare administrare, se impune controlul frecvenţei, ritmului şi al amplitudinii respiraţiilor, precum şi dimensiunea pupilei. O frecvenţă respiratorie sub 12/min. şi mioza sunt semne de toxicitate şi contraindică administrarea opioidului.

Scanned with OKEN Scanner

- Se impune observarea atentă, permanentă a pacientului, mai cu seamă când se impune schimbarea dozelor. Tahicardia, tahipneea, starea de agitaţie, anorexia şi faciesul suferind sunt semne ce atestă prezenţa senzaţiei de durere şi deci necesitatea creşterii dozelor.
- Atenţie la vârstnici şi femei, la care pot surveni reacţii paradoxale, cum ar fi : stimularea SNC, cu agitaţie, în loc de sedare.
- Administrarea pe căile epidurală sau intratecală impune supraveghere permanentă timp de minim 24 de ore, deoarece la aceşti pacienţi depresia respiratorie se poate instala tardiv. Atenţie deosebită trebuie acordată pacienţilor cu risc crescut : vârsnici, taraţi, cei cu funcţie respiratorie compromisă (emfizem, obezitate severă, cifoscolioză).
- Trebuie urmărite toate semnele vitale (frecvenţă respiratorie, TA, frecvenţă cardiacă etc.) la intervale regulate de timp. Depresia respiratorie se poate instala de la doze mici, atingând, de regulă, un maxim la 90 de minute după administrare sc ; 30 de minute după administrare im şi 7 minute după administrare iv.
- Opioizii deprimă reflexul de tuse, favorizând astfel instalarea atelectaziei pulmonare, cu deosebire la pacienţii imobilizaţi la pat, cum este cazul celor operaţi. Cu deosebire la aceştia din urmă, se va avea în vedere schimbarea periodică a poziţiei, efectuarea unor respiraţii ample şi tusea (cu excepţia cazurilor când este contraindicată), la intervale frecvente de timp.
- Greaţa şi hTA ortostatică (cu ameţeli, cefalee) survin frecvent la pacienţii trataţi în ambulatoriu, la cei fără dureri foarte intense şi trecerea din clino- în ortostatism. Se solicită pacienţilor să evite fumatul după administrarea medicamentului, mobilizarea fără supraveghere, precum şi mişcările bruşte, mai ales în cazul ridicării din pat.
- Se impune urmărirea cu mare atenţie a pacienţilor suspecţi de leziuni cerebrale. Morfina poate masca semnele neurologice ale unei creşteri a tensiunii intracraniene.
- Este urmărită diureza pacientului, morfina prezentând risc de instalare a retenţiei urinare. Frecvent, se palpează abdomenul inferior în vederea depistării precoce a globului vezical eventual. Pacientul trebuie sfătuit să urineze, pe cât posibil, la fiecare 4 ore.
- Contraindicarea consumului de alcool sau a altor medicamente deprimante SNC pe toată perioada tratamentului.
- De asemenea, supravegherea strictă a automedicaţiei.
- Deoarece opioizii provoacă sedare, ameţeală, tulburări vizuale şi de coordonare motorie, se impune evitarea oricăror activităţi ce necesită atenţie sporită (de exemplu, conducerea maşinii).

CODEINA

Posologie :

Analgezic :

- po : A : 15-60 mg la 4 ore ;
- C : 0,5 mg/kgc la 4-6 ore ;

Antitusiv :

- po, sc, im : A : 10-20 mg la 4-6 ore (max. 120 mg/zi) ;
- C (6-11 ani) : 5-10 mg la 4-6 ore (max. 60 mg/zi).

Indicaţii :

- dureri medii sau moderat severe ;
- calmarea tusei neproductive.

Contraindicaţii:

- hipersensibilitate la codeină sau alţi derivaţi opioizi;
- afecţiuni pulmonare (AB, BPOC);
- hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale;
- comă alcoolică;
- insuficienţă hepatică;
- insuficienţă renală;
- hipotiroidism;
- sarcină.

Precauţii:

- hipertrofia de prostată;
- boli psihice;
- vârstnici, copii;
- adicţie în antecedente.

Efecte secundare:

SNC	GI	CV	GU	HS
– depresie respiratorie (la doze mari) – euforie – somnolenţă – sedare/agitaţie – letargie – narcoză – convulsii – mioză – adicţie	– greţuri, vărsături – epigastralgii – constipaţie	– scăderi tensionale – palpitaţii – colaps	– retenţie urinară	– prurit – rash – edem – urticarie – şoc – congestie facială – dispnee – reacţii de tip anafilactoid

Observaţii de folosire:

- În administrarea po, se asociază cu lapte sau alimente pentru reducerea iritaţiei gastrice.
- Adaptarea dozei în funcţie de necesităţi la fiecare nouă administrare.
- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Urmărirea instalării analgeziei.
- În tratamentul tusei iritative, se urmăreşte numai reducerea frecvenţei şi intensităţii acesteia, fără a se produce un efect de abolire a reflexului, important pentru evitarea instalării atelectaziei.
- Consumul cronic de doze mari poate duce la instalarea dependenţei.
- Medicamentul produce sedare şi cefalee, de aceea se impune supravegherea mobilizării acestora după administrare.
- Greaţa este un efect advers comun tuturor opioizilor. Uneori, se impune schimbarea analgezicului.

- La schimbarea poziţiei, de regulă, apare hipotensiunea ortostatică (cefalee, lipotimie). Pacienţii trebuie să efectueze mişcări lente la trecerea din clino- în ortostatism.
- Mai ales în cazul celor trataţi în ambulatoriu, greaţa şi hTA ortostatică sunt cele mai frecvente şi neplăcute efecte adverse. Pacienţii trebuie să ştie că acestea se pot ameliora în clinostatism.
- Contraindicarea consumului de alcool sau a altor medicamente deprimante SNC pe toată perioada tratamentului.
- Se impune supravegherea strictă a automedicaţiei.
- Deoarece opioizii provoacă sedare, ameţeală, tulburări vizuale şi de coordonare motorie, se impune evitarea oricăror activităţi ce solicită atenţie sporită (de exemplu, conducerea maşinii).
- Pacientul trebuie sfătuit să evite fumatul, praful şi alte noxe care pot accentua tusea iritativă şi pot face medicaţia ineficientă.

FENTANYL

Posologie:

- im, iv: A: 0,05-0,1 mg (înainte de intervenţie sau la 1-2 ore, postoperator);
- sl: câte un trochist (0,4 mg), până la sedare;
- transdermal: dozele trebuie individualizate şi recalculate periodic. Doza iniţială este de un patch de 25 g/oră, la fiecare 3 ore, pentru pacienţii care nu primesc şi alţi opioizi, concomitent.
- iv (PCA): 0,02-0,1 mg la 3-10 minute.

Indicaţii:

- neuroleptanalgezie;
- dureri intense, de natură cronică.

Contraindicaţii:

- pacienţi trataţi cu IMAO (trebuie o pauză de minim 2 săptămâni între tratamente);
- *miastenia gravis*;
- sarcină;
- copii sub 2 ani.

Precauţii:

- hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale;
- vârstnici, taraţi;
- BPOC, AB;
- disfuncţii hepatice şi renale;
- bradiaritmii;
- femei care alăptează.

Efecte secundare:

SNC	GI	CV	HS	MISC
– depresie respiratorie – euforie – sedare – ameţeli – diaforeză – delir (la doze mari) – convulsii (la doze mari) – adicţie – tulburări de vedere – mioză	– greţuri, vărsături – constipaţie – ileus	– scăderi tensionale – bradicardie – colaps – stop cardiac	– dermatită de contact (patch) – rash – laringospasm – bronhospasm	– rigidizarea musculaturii striate după administrare iv

Observaţii de folosire:

- Administrarea parenterală se face în diluţie (iv) sau ca atare (im).
- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Trebuie atent monitorizate semnele vitale (risc crescut de deprimare respiratorie!) şi rigidizarea musculară, precum şi starea de oboseală.
- În perioada postoperatorie, trebuie urmărite mişcările unor grupe musculare: muşchii membrelor, musculatura extrinsecă oculară, muşchii gâtului. Orice deficit poate constitui un semnal de alarmă.
- Durata depresiei respiratorii o poate depăşi pe cea a efectului analgezic. Trebuie asigurat aportul imediat de O_2, echipament de resuscitare, precum şi un antagonist opioid, de tipul naloxonului.

MEPERIDINA

Posologie:

Analgezie:

- po, im, sc: A: 50-150 mg la 3-4 ore;
- C: 1,1-1,8 mg/kgc la 3-4 ore (maxim 100 mg/dp);
- piv: A: 15-35 mg/oră;
- iv (PCA): A: 5-30 mg la 5-15 min.

Preoperator:

- im, sc: A: 50-100 mg, cu 30-90 min. înainte de anestezie;
- C: 1-2 mg/kgc, cu 30-90 min. înainte de anestezie.

Indicaţii:

- durere moderată şi severă;
- medicaţie preanestezică;
- analgezie obstetricală.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii :

- hipersensibilitate ;
- stări convulsive (epileptici) ;
- abdomen acut, înainte de stabilirea diagnosticului ;
- sarcină, cu excepţia travaliului ;
- femei care alăptează.

Precauţii :

- hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale ;
- astm bronşic şi alte afecţiuni respiratorii ;
- TPSV ;
- hipertrofie de prostată, stricturi uretrale ;
- glaucom ;
- vârstnici, taraţi ;
- hipotiroidism, boală Addison ;
- disfuncţii renale şi hepatice.

Efecte secundare :

SNC	GI	CV	GU	HS	MISC
– depresie respiratorie – euforie/ disforie – somnolenţă/ insomnie – sedare – ameţeli – cefalee – tulburări de coordonare a mişcărilor – tulburări vizuale – anestezia corneei – mioză – inhibarea reflexului de tuse	– uscăciunea gurii – greţuri, vărsături – colică biliară – constipaţie – alterarea parametrilor biochimici (TGP, TGO, bilirubina, amilaze)	– bradi-/ tahicardie – sincopă – congestie facială – scăderi tensionale – palpitaţii – colaps – stop cardiac	– retenţie urinară – oligurie – TDS – libido ↓ – travaliu prelungit – apnee la nou-născut	– prurit – rash – urticarie – bronho-constricţie	– diaforeză – reacţii locale la injectare sc (durere, edem) – flebită la injectare iv

Observaţii de folosire :

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Siropul se administrează diluat cu 1 pahar cu apă. Nediluat, poate produce anestezia mucoasei bucale.
- Calea sc de administrare este dureroasă şi produce fenomene iritative locale. De aceea, mai ales în terapia de lungă durată, se preferă calea im. În acest caz, se impun precauţii

deosebite la puncţionare, deoarece injectarea iv de soluţie nediluată produce tahicardie marcată şi sincopă.

- Preparatul administrat iv (în bolus sau perfuzie) se diluează şi se injectează lent. Administrarea rapidă predispune la instalarea depresiei respiratorii, hTA şi a colapsului circulator.
- Tratamentul trebuie început cu dozele minim eficiente. Se urmăreşte timpul necesar instalării efectului, durata acestuia şi calitatea analgeziei. În funcţie de necesităţi, doza poate fi adaptată.
- Se impune urmărirea permanentă a semnelor vitale. Frecvenţa respiraţiilor sub 12/min., modificările pupilare (mioză sau midriază), respiraţiile superficiale sau excitarea SNC sunt semne de supradozare şi impun scăderea dozelor.
- Se impune, de asemenea, mai ales la pacienţii hipovolemici, monitorizarea atentă a funcţiei cardiace (frecvenţă, tensiune arterială).
- La pacienţii operaţi, pentru prevenirea stagnării secreţiilor şi apariţia atelectaziei, se impune efectuarea de respiraţii ample, dese schimbări de poziţie, precum şi tusea, când nu este contraindicată.
- Administrarea parenterală poate produce anestezie corneană, cu abolirea reflexului.
- Administrările repetate determină rapid instalarea toleranţei, respectiv a dependenţei. Întreruperea brutală a terapiei la aceşti pacienţi duce la apariţia sindromului de abstinenţă (SA), cu o simptomatologie polimorfă, neplăcută, asemănătoare SA la morfină (greaţa, vărsăturile, diareea şi midriaza sunt mai scăzute ca intensitate ; în schimb, fasciculaţiile musculare, starea de agitaţie şi nervozitate predomină). SA survine rapid (3 ore), având un maxim de intensitate după 8-12 ore. Are o durată mai redusă comparativ cu SA la morfină.
- Se solicită pacienţilor să evite fumatul după administrarea medicamentului, mobilizarea fără supraveghere, precum şi mişcările bruşte, mai ales în cazul ridicării din pat (survin greaţa, ameţelile, cefaleea şi stările lipotimice). Aceste simptome sunt rapid atenuate în ortostatism.
- Contraindicarea consumului de alcool sau a altor medicamente deprimante SNC pe toată perioada tratamentului.
- Deoarece opioizii provoacă sedare, ameţeală, tulburări vizuale şi de coordonare motorie, se impune evitarea oricăror activităţi ce necesită atenţie sporită (de exemplu, conducerea maşinii).

METADONA

Posologie :

Analgezie :

- po, im, sc : A : 2,5-10 mg la 3-4 ore (sau 5-20 mg la 6-8 ore) ;
- iv (PCA) : 0,5-3 mg la 10-20 min.

Tratamentul adicţiei la morfină şi derivaţi :

- po : A : 15-40 mg/zi, apoi 20-120 mg/zi.

Indicaţii :

- durere severă ;
- tratamentul adicţiei la morfină şi derivaţii săi.

Contraindicaţii :

- analgezia la naştere ;
- sarcină ;
- femei care alăptează ;
- copii sub 18 ani.

Precauţii :

- afecţiuni hepatice ;
- afecţiuni renale ;
- afecţiuni cardiace.

Efecte secundare :

SNC	GI	CV	GU	HS	MISC
– depresie respiratorie – ameţeli – cefalee – sedare – halucinaţii – adicţie	– greţuri, vărsături – constipaţie	– scăderi tensionale tranzitorii	– TDS	– rash	– dureri osteo-musculare

Observaţii de folosire :

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- La fel ca în cazul Meperidinei, în administrare parenterală, se preferă administrarea pe cale im (cu alternarea locului de puncţie) în cazul unei terapii de lungă durată, deoarece calea sc provoacă durere şi iritaţie la locul administrării.
- Administrarea po se face împreună cu lapte sau alimente, în vederea diminuării efectului iritant gastric.
- Tratamentul trebuie iniţiat cu doze minim eficiente, pentru a evita instalarea prea rapidă a toleranţei. Datorită efectului de cumulare, SA nu survine imediat după stoparea terapiei, ci la cca 36-72 de ore, putând avea o durată de aproximativ 2 săptămâni. De asemenea, simptomatologia este mult mai blândă comparativ cu SA la morfină şi derivaţii acesteia (anorexie, insomnie, anxietate, disconfort abdominal, cefalee, transpiraţii, senzaţie de căldură, oboseală musculară).
- Este necesară ajustarea dozelor şi a ritmului administrării, în funcţie de răspunsul pacientului.
- De asemenea, se impune o foarte atentă monitorizare a funcţiei respiratorii (risc crescut de deprimare respiratorie). În caz de intoxicaţie acută, se intervine cu administrare de Naloxon. Acţiunea de scurtă durată a antagonistului (1-3 ore) comparativ cu a metadonei (36-48 de ore) impune repetarea dozei de naloxon după cca 8 ore. Pacientul nu trebuie lăsat nesupravegheat, datorită riscului de reapariţie a depresiei respiratorii.
- Efectele adverse comune la administrarea opioizilor, mai ales la cei trataţi ambulator (ameţeli, cefalee, stări lipotimice, greţuri, transpiraţii, constipaţie, somnolenţă, iritaţia gastrică) se pot diminua până la dispariţie după o perioadă de câteva săptămâni de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

➢ Greaţa şi hTA apar mai frecvent la schimbarea poziţiei. De aceea, pacientul trebuie sfătuit să efectueze astfel de mişcări cât mai lent şi, de asemenea, să se întindă în cazul în care se simte ameţit.
➢ Pacientul trebuie avizat asupra faptului că Metadona determină alterarea performanţelor fizice şi mentale şi să evite implicarea în activităţi care solicită în mod deosebit atenţia şi o corectă coordonare a mişcărilor.

PROPOXIFEN

Posologie:

➢ po: A: 65-100 mg la 4 ore.

Indicaţii:

➢ dureri uşoare sau moderate (analgezic slab);
➢ atenuarea simptomelor de SA la opioizi.
NU ARE ACŢIUNE ANTITUSIVĂ.

Contraindicaţii:

➢ hipersensibilitate;
➢ boli psihice (depresie cu risc suicidar);
➢ intoxicaţie cronică cu etanol;
➢ adicţia la opiacee;
➢ sarcină;
➢ copii.

Precauţii:

➢ disfuncţii hepatice şi renale.

Efecte secundare:

SNC	GI	CV	HS	MISC
– depresie respiratorie – euforie/disforie – tremor – agitaţie – insomnie, mai rar somnolenţă – ameţeli	– oboseală – slăbiciune musculară – tulburări vizuale – cefalee – adicţie	– greţuri, vărsături – dureri abdominale – constipaţie – disfuncţii hepatice (↑ TGP, TGO)	– rash	– hipoglicemie

Observaţii de folosire:

➢ Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
➢ Capsulele pot fi desfăcute şi conţinutul dizolvat în apă sau mixat cu alimente, înainte de înghiţire. Absorbţia digestivă este prelungită în cazul administrării concomitent cu alimentele.
➢ Adaptarea dozei în funcţie de necesităţi. Au fost citate destul de frecvente cazuri de dependenţă la propoxifen.

- Poate apărea deprimarea respiratorie. Cazurile de supradozaj apar cel mai frecvent în prima oră de la administrare. Necesită terapie imediată.
- Ameţelile, cefaleea, oboseala, greaţa şi vărsăturile apar frecvent la cei trataţi în ambulatoriu. Simptomele scad rapid în clinostatism.
- Pacientul trebuie sfătuit să evite efectuarea de activităţi care solicită atenţia şi o bună coordonare motorie (conducerea maşinii, de exemplu).
- Contraindicarea consumului de deprimante SNC, inclusiv alcool.
- Supravegherea atentă a riscului interacţiunilor medicamentoase la asocierea diverselor preparate medicamentoase.

TRAMADOL

Posologie:

- po: 50-100 mg la 4-6 ore;
- max. 400 mg/zi.

Cazuri particulare:

- max. 300 mg/zi la vârstnici;
- 50-100 mg la 12 ore, la pacienţii cu un clearance de creatinină sub 30 ml/min.

Indicaţii:

- dureri moderate.

În afara acţiunii ca agonist al receptorilor opioizi, determină şi inhibarea recaptării de noradrenalină şi serotonină, acţionând ca analgezic şi prin mecanisme non-opioide. De asemenea, determină o depresie respiratorie mai redusă comparativ cu morfina.

Contraindicaţii:

- hipersensibilitate la opioizi;
- pacienţi aflaţi sub tratament cu IMAO;
- intoxicaţie acută cu alcool, hipnotice, opioizi, antipsihotice;
- analgezie obstetricală;
- alăptare.

Precauţii:

- vârstnici (>75 ani), taraţi;
- afecţiuni respiratorii cronice;
- disfuncţie renală;
- disfuncţie hepatică;
- mixedem, boala Addison;
- abdomen acut, înainte de stabilirea etiologiei;
- hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale;
- stări convulsive;
- sarcină;
- copii.

Efecte secundare:

NC	GI	CV	GU	HS	MISC
– ameţeli – cefalee – vertij – sedare – somnolenţă – fatigabilitate – confuzie – anxietate – tulburări de coordonare motorie – tulburări ale somnului – convulsii – tulburări de vedere – uneori agitaţie	– anorexie – xerostomie – greţuri, vărsături – dispepsie gastrică – dureri abdominale – constipaţie/ diaree – flatulenţă	– scăderi tensionale – palpitaţii	– retenţie urinară – uneori polakiurie – simptome ce mimează menopauza	– rash – reacţii de tip anafilactoid	– transpiraţii

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Dozele terapeutice sunt acceptate şi la pacienţi cu insuficienţă renală în stadii incipiente.
- Se impune monitorizarea semnelor vitale (hTA, frecvenţa cardiacă, frecvenţa, amplitudinea respiraţiilor).
- Apariţia reacţiilor alergice de tip anafilactic impune întreruperea tratamentului.
- Monitorizarea diurezei (risc de retenţie urinară) şi a funcţiei intestinale (constipaţie spastică).
- La pacienţi cu stări convulsive în antecedente se iau măsuri de precauţie suplimentare.
- Informarea pacientului asupra tuturor reacţiilor adverse ce pot surveni pe perioada terapiei.

LEVORPHANOL

Posologie:

- po, sc, iv: A: 2-3 mg la 6-8 ore.

Indicaţii:

- durere moderată şi severă;
- medicaţia preanestezică.

Contraindicaţii:

Vezi morfina (mai potent ca analgezic; durată de acţiune mai mare).

Poate produce mai puţin greţuri, vărsături, constipaţie şi, mai frecvent, sedare, contractura spastică a musculaturii netede, depresie respiratorie.

Efecte secundare:

SNC		GI	CV	GU
– depresie respiratorie – euforie – somnolenţă – sedare	– nervozitate, uneori – tulburări vizuale – confuzie – adicţie	– uscăciunea gurii – greţuri, vărsături – dureri abdominale – constipaţie	– bradi-/tahicardie – scăderi tensionale	– retenţie urinară – polakiurie

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Terapia se face cu doze minime eficiente, pentru prevenirea instalării dependenţei.
- Pacienţii trebuie supravegheaţi în momentul mobilizării, după administrarea drogului (determină greţuri, ameţeli şi scăderi tensionale, mai cu seamă la vârstnici).
- Consumul de alcool şi alte deprimante centrale este absolut contraindicat pe perioada terapiei.
- Pacientul trebuie sfătuit să evite prestarea de activităţi care solicită atenţie crescută şi o bună coordonare motorie (conducerea maşinii, de exemplu).
- Pentru contracararea efectului puternic constipant al medicamentului, pacienţii trebuie sfătuiţi să consume cantităţi crescute de lichide şi fibre vegetale.

OXICODONA
(derivat semisintetic de tebaină, asemănător morfinei)

Posologie:

- Adulţi: po 5-10 mg la 6 ore;
- Copii > 12 ani: po 2,5 mg la 6 ore;
- Copii între 6 şi 12 ani: 1,25 mg la 6 ore.

Indicaţii:

- dureri moderate (bursite, dislocaţii articulare, fracturi, nevralgii);
- dureri postoperatorii, postpartum.

Contraindicaţii:

- hipersensibilitate la oxicodonă sau alte preparate care se administrează simultan;
- sarcină;
- femei care alăptează;
- copii sub 6 ani;
- antecedente de adicţie la opiacee;
- afecţiuni biliare;
- abdomen acut, înaintea stabilirii etiologiei;
- hipertensiune intracraniană, leziuni intracerebrale, traumatisme cranio-cerebrale;
- hipotiroidie, boală Addison;

Scanned with OKEN Scanner

➢ hipertrofie de prostată, stricturi uretrale ;
➢ tulburări respiratorii ;
➢ vârstnici, taraţi.

Efecte secundare :

SNC	GI	CV	GU	HS
– depresie respiratorie – euforie/disforie – sedare – cefalee – ameţeli	– anorexie – greţuri, vărsături – constipaţie – icter (mai ales în asociere cu paracetamol)	– bradicardie – sângerări (în asociere cu aspirina)	– retenţie – disurie – polakiurie	– prurit – rash – dispnee

Observaţii de folosire :

➢ Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
➢ Administrarea po se face cu lapte sau postprandial (iritaţie gastrică).
➢ Percodan conţine aspirină. Atenţie la persoanele cu hipersensibilitate la salicilaţi, precum şi la cei cu discrazii sanguine. Percocet conţine acetaminofen. Atenţie la persoanele cu afecţiuni hepatice.
➢ Greaţa este mai intensă în primele zile de tratament. Ulterior apare toleranţa şi scad.
➢ La pacienţii trataţi în ambulatoriu, sunt mai frecvente sedarea, cefaleea, ameţelile şi stările lipotimice. Aceste simptome pot să se diminueze mult ca intensitate, în clinostatism.
➢ La administrări îndelungate, apare toleranţă şi deci dependenţă.
➢ Monitorizare periodică a funcţiilor hepatică şi renală.
➢ Dozele prea mari de Percodan : risc pentru intoxicaţie acută cu salicilaţi. Doze exagerate de Percocet : risc de toxicitate hepatică, prin intoxicaţie cu paracetamol.
➢ În caz de supradozaj poate apărea depresia respiratorie caracteristică opiaceelor.
➢ Pacientul trebuie avizat asupra pericolului apariţiei reacţiilor adverse grave, pentru a nu-şi modifica dozele prescrise.
➢ Pacientul trebuie sfătuit să evite efectuarea de activităţi care solicită atenţia şi o bună coordonare motorie (conducerea maşinii, de exemplu).
➢ Contraindicarea consumului de deprimante SNC, inclusiv alcool.
➢ Contraindicarea consumului de alte preparate împotriva răcelii (analgetice, antitusive) sau antidiareice, care pot conţine opioizi în cantităţi diferite.
➢ Pacientul este dator să informeze orice alt medic curant, inclusiv stomatolog, despre consumul de oxicodonă.

PENTAZOCINA

Posologie :

➢ po : A : 50 mg la 3-4 ore (maxim 600 mg/zi) ;
➢ iv (PCA) : A : 5-30 mg la 5-15 min. ;

- im, sc, iv: A: 30 mg la 3-4 ore; maxim: sc, im: 60 mg/doză; iv.: 30 mg/doză;
- în travaliu: 20-30 mg im. Doza de 20 mg poate fi repetată de 1-2 ori, la 2-3 ore interval.

Indicaţii:
- durere moderată şi severă;
- medicaţie preanestezică;
- analgezie la naştere.

Contraindicaţii:
- antecedente de adicţie la opiacee;
- traumatisme cranio-cerebrale, hipertensiune intracraniană;
- instabilitate emoţională;
- sarcină;
- copii sub 12 ani.

Precauţii:
- tulburări ale funcţiei respiratorii;
- disfuncţie hepatică sau renală;
- afecţiuni ale căilor biliare;
- pacienţi cu infarct miocardic, care prezintă greţuri şi vărsături.

Efecte secundare:

SNC	GI	CV	GU	HS
– depresie respiratorie – euforie/disforie – somnolenţă – sedare/excitaţie (vârstnici) – halucinaţii – tulburări vizuale – adicţie	– uscăciunea gurii – alterarea gustului – greţuri, vărsături – constipaţie	– congestie	– retenţie urinară	– prurit – rash – edem – urticarie – reacţii locale la injectare sc (edem, induraţie, fibroză, atrofie cutanată)

Observaţii de folosire:
- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Administrarea im se preferă căii sc în cazul unei terapii de durată (reacţiile locale de intensitate şi frecvenţă mai redusă). De asemenea, se impune supravegherea zonei puncţionate pentru decelarea precoce a oricărui semn de iritaţie locală.
- În administrarea iv se impune diluarea soluţiei în prealabil şi administrarea lentă (5 mg/min.).
- Poate apărea toleranţa la efectul analgezic şi, implicit, necesitatea creşterii dozelor. Au fost semnalate frecvente cazuri de dependenţă psihică şi fizică (cu sindrom de abstinenţă) la pacienţi cu antecedente de adicţie la opioizi, dar foarte rar la indivizi fără un astfel de istoric. Simptomatologia SA se caracterizează prin: frisoane, dureri abdominale, crampe

musculare, rinoree, transpiraţii profuze, tendinţă la căscat, hiperlăcrimare, prurit, stare de nelinişte, anxietate, nevoie imperioasă de drog.

BUPRENORFINA

Posologie:

- im, iv, epidural şi intratecal: 0,3 mg la 6 ore. Maxim: 0,6 mg/doză;
- iv (PCA): A: 0,03-0,2 mg la 10-20 min.

Indicaţii:

- durere moderată şi severă (postoperator, cancer, nevralgie de trigemen, traumatism, colică nefretică, infarct miocardic);
- revenirea din anestezia cu fentanyl;
- intoxicaţie cronică cu morfină, heroină ş.a.

Contraindicaţii:

- hipersensibilitate;
- copii sub 13 ani;
- sarcină.

Precauţii:

- antecedente de adicţie la opiacee;
- afecţiuni respiratorii;
- tratamentul concomitent cu alte deprimante respiratorii;
- hipotiroidism, boala Addison;
- disfuncţie hepatică sau renală;
- vârstnici, taraţi;
- coma etanolică, *delirium tremens*;
- hipertrofia de prostată, stricturi uretrale;
- comatoşi, depresie SNC;
- traumatisme cranio-cerebrale, hipertensiune intracraniană;
- afecţiuni ale căilor biliare.

Efecte secundare:

SNC	GI	CV	HS	MISC
– sedare – ameţeli – somnolenţă – vertij – cefalee – amnezie – euforie – mioză – deprimare respiratorie – hiperventilaţie	– greţuri – vărsături	– scăderi tensionale	– prurit – reacţii la locul injectării	– diaforeză

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare. Nu se refrigerează.
- Se poate administra pe cale iv sub formă nediluată.
- Se verifică aspectul soluţiei înainte de administrare. Existenţa unui precipitat sau decolorarea acesteia o fac inutilizabilă.
- În momentul injectării, precum şi câteva minute după, pacientul trebuie să se menţină în clinostatism. De asemenea, deoarece buprenorfina are un risc de producere a depresiei respiratorii, injectarea se face în prezenţa echipamentului de ventilaţie artificială. (Dacă survine deprimarea respiraţiei, aceasta are o durată mai mare comparativ cu cea indusă de 10 mg de morfină!) Datorită tahipneei compensatorii, momentul instalării depresiei respiratorii poate fi trecut cu vederea. De asemenea, în mod eronat, se poate interpreta ca fiind depresie respiratorie reducerea frecvenţei respiraţiilor ca reacţie antalgică din partea pacientului. Avantajul folosirii agoniştilor-antagoniştilor, în general, şi a buprenorfinei, în particular, este că datorită acţiunii de antagonist pe receptorii opioizi, la doze ce depăşesc valoarea de 1,2 mg, intensitatea depresiei se menţine constantă.
- Asocierea cu alte analgezice de tip AINS permite reducerea dozelor de opioid.
- Tratamentul durerii cronice este mai eficient dacă se face la intervale exacte de timp şi nu la nevoie.
- Este necesară monitorizarea atentă a diurezei pe toată durata tratamentului, medicamentul prezentând un risc crescut de retenţie urinară.
- Somnolenţa survine la peste 2/3 dintre pacienţi. Este necesară avertizarea pacienţilor asupra pericolului angajării în activităţi ce solicită atenţia, concentrarea îndelungată şi vigilenţa.
- Avertizarea pacientului asupra apariţiei uscăciunii mucoaselor.
- Se contraindică administrarea concomitentă de alte preparate cu efect deprimant SNC (Diazepam), precum şi a alcoolului.
- Toleranţa şi dependenţa se instalează relativ rapid. Este necesară reducerea treptată a dozelor, în vederea evitării instalării SA.

BUTORPHANOL

Posologie:

- im: A: 1-4 mg la 3-4 ore;
- iv: A: 0,5-2 mg la 3-4 ore.

Indicaţii:

- durere moderată şi severă (cancer, colici renale, arsuri);
- medicaţie preanestezică;
- analgezia la naştere.

Contraindicaţii:

- adicţia la opiacee;
- sarcină;
- copii sub 18 ani.

Precauţii :

- adicţia la opioizi în antecedente ;
- instabilitate emoţională ;
- hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale ;
- disfuncţie hepatică sau renală ;
- infarct miocardic acut, insuficienţă ventriculară stângă, insuficienţă coronariană, HTA ;
- afecţiuni ale căilor biliare.

Efecte secundare :

SNC	GI	CV	GU	HS	MISC
– depresie respiratorie – somnolenţă/ insomnie – vertij – cefalee – slăbiciune musculară – senzaţie de plutire – letargie – nervozitate	– greţuri, vărsături – colică biliară (spasm al sfincterului Oddi)	– bradicardie – palpitaţii	– retenţie urinară – disurie	– prurit – rash – urticarie	– transpiraţii – piele caldă şi umedă – senzaţie de arsură – sindrom Raynaud

Observaţii de folosire :

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Se poate administra pe cale iv sub formă nediluată, dar lent (3-5 min.).
- Monitorizarea funcţiei respiratorii : frecvenţa respiraţiilor (sub 12/min. contraindică administrarea), frecvenţa cardiacă, TA.
- Evaluarea gradului deprimării respiratorii la nou-născut în cazul folosirii în analgezia obstetricală.
- Potenţial adictiv relativ ridicat, cu apariţia sindromului de abstinenţă 48 de ore de la întreruperea brutală a terapiei (greţuri, vărsături, inapetenţă, agitaţie, crampe abdominale, hipertensiune arterială, hipertermie, midriază, lipotimie).
- Greaţa care apare frecvent la cei trataţi în ambulatoriu poate fi diminuată în clinostatism.
- Contraindicarea consumului de alcool sau alte deprimante ale SNC.

NALBUFINA

Posologie :

- im, sc : A : 10 mg la 3-6 ore.
- iv (PCA) : 1-5 mg la 5-15 min.

Indicaţii :

- durere moderată şi severă ;
- medicaţie preanestezică (analgezie şi sedare).

Contraindicaţii:

- hipersensibilitate;
- sarcină;
- copii sub 18 ani.

Precauţii:

- iritabilitate emoţională;
- adicţie la opioizi în antecedente;
- hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale;
- depresie respiratorie;
- disfuncţie hepatică sau renală;
- infarct miocardic acut;
- afecţiuni ale căilor biliare.

Efecte secundare:

SNC		GI	CV	GU	HS	MISC
– depresie respiratorie – euforie/ disforie – somno-lenţă/ insomnie – sedare/ agitaţie – distor-siunea imaginii corporale – vertij	– nervozitate – cefalee – stări depresive – halucinaţii – confuzie – tulburări vizuale – mioză – tulburări de limbaj	– uscăciunea gurii – gust amar – greţuri, vărsături – dureri abdominale	– bradi-/ tahicardie – congestie – HTA/hTA	– retenţie urinară – tenesme vezicale	– prurit – urticarie bronhocon-stricţie (crize astma-tiforme)	– diaforeză – piele caldă şi umedă

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Administrarea iv se poate face sub formă nediluată: 10 mg/3-5 min.
- Monitorizarea funcţiilor vitale: frecvenţa respiratorie <12/min. contraindică administrarea (risc crescut de deprimare respiratorie).
- Conţine grupări sulfit. Poate determina reacţii de hemoliză prin methemoglobinemie la indivizi cu susceptibilitate crescută.
- Determină, la un număr mare de pacienţi, somnolenţă. Pacienţii trataţi în ambulatoriu trebuie cu predilecţie avertizaţi asupra acestui lucru, deoarece pot apărea accidente. E bine ca aceste persoane să nu efectueze activităţi ce solicită atenţia şi concentrarea la maxim.
- În cazul folosirii preparatului în analgezia la naştere, se urmăreşte gradul depresiei respiratorii la făt.
- Întreruperea bruscă a administrării consecutiv unei perioade de terapie îndelungată poate determina instalarea sindromului de dependenţă: greţuri, vărsături, crampe abdominale, hiperlăcrimare, congestie nazală, piloerecţie, febră, nelinişte, anxietate.
- Consumul de alcool şi alte deprimante centrale este contraindicat pe perioada tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

NALOXON
(analog de oximorfonă)

Posologie:

Intoxicaţia acută cu agonişti opioizi:

- iv (im, sc, când calea iv este inabordabilă):
- A: 0,4-2 mg. Se poate repeta la 2-3 min., până la o doză totală de 10 mg. Aceeaşi doză se poate administra şi în piv lentă.
- C: 0,01 mg/kgc. Se poate creşte doza la 0,1 mg/kgc.
- nn: 0,01 mg/kgc, în vena ombilicală (im sau sc, în cazul în care calea iv este inabordabilă). Se poate repeta la 2-3 min. Dacă este cazul, doza poate fi repetată la interval de 2-3 ore, dar nu mai mult de 3 administrări succesive.

Depresie respiratorie postoperator:

- iv.: A: 0,1-0,2 mg, în bolus. Se repetă la 2-3 min.
- C: 0,005-0,01 mg/kgc. Se repetă la 2-3 min. Doze suplimentare pot fi administrate la 2-3 ore interval (până la 0,1 mg/kgc).
- piv: A: 0,25 mg/oră.

Indicaţii:

- intoxicaţie acută cu narcotice;
- de elecţie, în scop diagnostic şi terapeutic, în cazul oricărei depresii respiratorii de etiologie neprecizată;
- şoc;
- comă etanolică;
- asfixia nou-născutului.

Contraindicaţii:

- depresie respiratorie de etiologie precizată non-opioidă;
- sarcină;
- femei care alăptează.

Precauţii:

- nou-născuţi şi copii mici;
- adicţie la narcotice;
- hiperexcitabilitate cardiacă.

Efecte secundare:

SNC		GI	CV	MISC
– diminuarea analgeziei produse de opioid – uşoară somnolenţă	– tremor – stimularea centrului respirator	– greţuri, vărsături	– tahicardie – HTA	– TTP ↑

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Se administrează iv în bolus. Se poate creşte doza cu câte 0,1-0,2 mg la fiecare 2-3 min.
- Durata de acţiune a unora dintre agoniştii receptorilor opioizi poate să o depăşească pe cea a naloxonului. Pacientul trebuie ţinut permanent sub observaţie, iar doza de naloxon readministrată în cazul reinstalării depresiei respiratorii.
- În cazul în care pacientul este narcoman, administrarea de naloxon determină rapid instalarea SA.
- Se impune supravegherea şi monitorizarea funcţiilor vitale.
- Administrarea de naloxon poate determina nu numai trezirea din comă, dar şi reapariţia durerii, manifestată prin: greţuri, vărsături, tahicardie, transpiraţii.

NALTREXON

Indicaţii:

- tratamentul de durată al adicţiei la opiacee (numai după dispariţia sindromului de abstinenţă);
- alcoolism cronic;
- obezitate.

Contraindicaţii:

- hipersensibilitatea la naltrexon;
- pacienţi aflaţi sub tratament cu opioizi;
- sindrom de abstinenţă la opioizi;
- hepatită acută, insuficienţă hepatică;
- pacienţi la care testul de provocare cu naloxon este pozitiv (pacienţii dezvoltă SA).

Efecte secundare:

SNC		GI		HS	MISC
– insomnie – anxietate – cefalee – nervozitate	– iritabilitate – fatigabilitate – ameţeli – depresie	– uscăciunea gurii – anorexie – greţuri, vărsături – dureri abdominale	– constipaţie – hepato-toxicitate	– rash	– dureri osteo-articulare – frisoane – polidipsie

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Tratamentul cu naltrexon trebuie început la cel puţin 1 săptămână de la întreruperea terapiei cu opioizi, când pacientul nu mai prezintă semne de SA.
- Avantajul naltrexonului faţă de naloxon este posibilitatea stabilirii unor scheme de terapie la 2-3 zile, ceea ce îmbunătăţeşte considerabil complianţa pacienţilor.
- Înaintea începerii terapiei cu naltrexon, se practică efectuarea unui test de provocare cu naloxon. Se administrează un procent din doza uzuală de naloxon şi se urmăreşte pacientul, timp de 30 de minute. Dacă apar semne de sindrom de abstinenţă la opioizi

Scanned with OKEN Scanner

(rinoree, hiperlăcrimare, transpiraţii, diaree, crampe abdominale, osteo-musculare, midriază, hipertermie, tremor, vărsături), tratamentul cu naltrexon este prohibit. Dacă nici unul din semnele menţionate nu apare, se administrează şi restul din doza de naloxon. Dacă nici în următoarele 45 de minute nu survine SA, tratamentul cu naltrexon poate fi instituit. În caz de dubiu, se repetă testarea la naloxon.

- Trecerea de la metadonă la naltrexon, în cazul tratamentului de durată al adicţiei la opiacee, se face numai după o reducere treptată şi scoatere definitivă din schema de tratament a metadonei.
- Este obligatorie monitorizarea funcţiei hepatice (se impune controlul probelor hepatice înaintea instituirii tratamentului, apoi lunar, timp de 6 luni, şi ulterior, la intervale mai rare, dar tot periodic). Pacientul trebuie avizat asupra potenţialului toxic hepatic al medicamentului, precum şi asupra semnelor de toxicitate pe care are datoria să le depisteze la timp.
- Se contraindică administrarea concomitentă de preparate analgezice, antidiareice sau antitusive care pot conţine cantităţi variabile de preparate opioide.
- Pacientul trebuie să informeze medicii, inclusiv stomatologii, asupra faptului că se află în terapie cu naltrexon.
- De asemenea, este bine ca pacientul să poarte asupra sa un semn distinctiv care să ateste consumul de naltrexon.

NALMEFEN

Indicaţii:

- deprimarea respiratorie produsă de opioizi;
- intoxicaţie acută cu opiacee.

Contraindicaţii:

- hipersensibilitate.

Precauţii:

- afecţiuni cardiovasculare (în special la pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente cardiotoxice);
- adicţia la opioizi;
- disfuncţie hepatică şi renală;
- sarcină;
- femei care alăptează;
- copii mici.

Efecte secundare:

SNC		GI	CV	HS
– ameţeli – cefalee – nervozitate – iritabilitate – vertij – agitaţie – tremor	– parestezii – sindrom confuzional – paranoia – somnolenţă – fatigabilitate – tulburări vizuale	– uscăciunea gurii – greţuri, vărsături – dispepsie – diaree – alterarea funcţiei hepatice	– tahicardie – aritmii – hTA/HTA – edem pulmonar acut	– febră – frison

Observaţii de folosire:

- Se păstrează în recipiente etanşe, la temperaturi de 15-30 °C şi ferit de razele solare.
- Se permite administrarea iv lent, şi la pacienţi cu insuficienţă renală în stadii iniţiale.
- Dacă nu este posibilă administrarea iv (colaps), se poate administra sc, cu apariţia efectului ceva mai tardiv (5-15 min.), faţă de cazul în care medicamentul se administrează iv (2-5 min.).
- Pacientul trebuie urmărit în permanenţă. Ca şi în cazul naloxonului, nu este exclusă posibilitatea reinstalării depresiei respiratorii. În acest caz, doza la readministrare trebuie din nou calculată, pentru a preveni supradozajul, datorită potenţialului crescut de cardiotoxicitate pe care îl are nalmefenul (creşteri tensionale, aritmii grave).

10.1.2.6. Indicaţii de folosire a analgezicelor opioide

10.1.2.6.1. Agonişti deplini

1. Se păstrează în flacoane etanşe, ferite de razele solare, la temperaturi de 15-30 °C. Este contraindicată refrigerarea (cu excepţia supozitoarelor). Soluţiile pentru administrare parenterală pot fi administrate ca atare (im sau sc) (Morfina-sulfat, Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Levorphanol) sau în diluţie (Fentanyl, Meperidina, Hidromorfon, Oximorfon). De asemenea, în cazul unei terapii îndelungate, se preferă administrarea pe cale im, deoarece în administrare sc survin reacţii locale (edem, necroză).
2. Administrarea preparatelor opioide trebuie efectuată la intervale regulate de timp, pentru a asigura menţinerea unei concentraţii plasmatice constante. În cazul terapiei în ambulatoriu cu Hidromorfon, se poate apela şi la o administrare „la nevoie".
3. Tratamentul începe cu administrarea de doze minim eficiente. Necesarul de medicament se adaptează ulterior, în funcţie de reacţia pacientului. Persistenţa durerii este semnalată de tahicardie, tahipnee, agitaţie, anorexie, facies suferind. Reducerea frecvenţei respiraţiilor sub 12 min., instalarea unei respiraţii superficiale sau apariţia miozei sunt semne de intoxicaţie acută şi impun oprirea tratamentului.
4. Se impune o supraveghere atentă şi permanentă a semnelor vitale la toţi pacienţii ce primesc medicaţie de tip opioid. Înainte de administrare, se impune măsurarea frecvenţei respiratorii. Valori sub 12 respiraţii/min. contraindică administrarea, datorită riscului depresiei respiratorii. De asemenea, pe parcursul administrării se supraveghează ritmul şi amplitudinea respiraţiilor, precum şi aspectul pupilei. Administrarea de Meperidină sau Tramadol poate produce la unii pacienţi scăderi tensionale (în special la hipovolemici) şi tahicardie. Spre deosebire de acestea, Levorphanolul produce scăderea ritmului cardiac, efect potenţat de terapia concomitentă cu beta-blocante. Fentanylul şi derivatul de 7 ori mai potent al acestuia, Sufentanilul, determină o rigidizare tronculară importantă, care contribuie la accentuarea efectului deprimant respirator central.
5. În cazul pacienţilor în vârstă sau taraţi, trebuie reduse dozele de opioid. Precauţii crescute în acest sens se impun la administrarea morfinei, Hidromorfonului, Sufentanilului, Levorphanolului şi Oximorfonului, aceşti pacienţi prezentând o susceptibilitate crescută la depresia respiratorie provocată de opioizi.
6. La anumiţi pacienţi (vârstnici, femei) pot fi semnalate reacţii paradoxale, de tipul unei excitaţii corticale, la administrare de morfină sau propoxifen.
7. Deprimarea respiraţiei este cel mai important efect advers al opioizilor. O serie de pacienţi sunt mai susceptibili la apariţia acesteia: vârstnici, taraţi, cei cu boli

respiratorii cronice, obezi, cifoscoliotici. Pacientul trebuie supravegheat minim 24 de ore după administrarea terapiei, întrucât, în unele situaţii, depresia respiratorie poate surveni tardiv. Este cazul administrării intratecale sau epidurale a morfinei. De asemenea, după anestezia cu Fentanyl sau Sufentanil, instalarea depresiei se poate produce după dispariţia efectului analgezic (de scurtă durată), necesitând personal calificat şi ventilaţie artificială. Metadona produce la rândul ei o deprimare respiratorie intensă şi de lungă durată, necesitând administrare repetată de Naloxon. Hidromorfonul produce uşoară depresie la doze mici, crescând intensitatea acesteia, proporţional cu creşterea dozelor. Oxicodona este mai avantajoasă din acest punct de vedere, producând depresie doar la doze mari. De asemenea, Tramadolul, utilizat pentru tratarea durerilor moderate, are o acţiune deprimantă respiratorie foarte redusă.

8. Toţi opioizii abolesc reflexul de tuse, ceea ce predispune în postoperator la instalarea atelectaziei, cu deosebire la administrarea de morfină, meperidină, hidromorfon, levorphanol. De asemenea, administrarea codeinei trebuie să determine scăderea frecvenţei şi intensităţii tusei, nu şi abolirea reflexului. Pentru prevenirea instalării atelectaziei, pacienţii trebuie instruiţi să-şi schimbe poziţia periodic, să efectueze respiraţii ample şi, dacă nu este contraindicat, să tuşească pentru antrenarea secreţiilor restante.
9. Pacienţii care primesc opioizi, cu deosebire cei trataţi în ambulatoriu, trebuie avertizaţi asupra apariţiei greţurilor, hipotensiunii arteriale ortostatice (ameţeli, cefalee), eventual iritaţie gastrică, constipaţie, transpiraţii, retenţie urinară. Greaţa şi hTA survin în special în ortostatism, cu atenuare până la dispariţie, în clinostatism. Hipotensiunea ortostatică este foarte intensă după administrare de oximorfon. În special la vârstnici, trebuie supravegheată mobilizarea după administrarea opioizilor.
10. Opioizii pot produce mascarea semnelor de hipertensiune intracraniană, impunând precauţii deosebite, mai ales la administrare de morfină.
11. Diureza trebuie monitorizată periodic, iar abdomenul inferior se palpează la intervale regulate, pentru depistarea apariţiei globului vezical. Atenţie deosebită se impune în acest sens la administrare de morfină, tramadol, hidromorfon, levorphanol, sufentanil. De asemenea, la cei cu insuficienţă renală, dozele trebuie riguros adaptate în funcţie de gradul insuficienţei.
12. Constipaţia este de asemenea un efect advers comun tuturor preparatelor opiode, ridicând probleme deosebite în special în cazul morfinei, tramadolului, oximorfinei, hidromorfonului, hidrocodonei, levorphanolului, sufentanilului. Pacienţii trebuie instruiţi să-şi administreze o dietă bogată în fibre şi lichide.
13. Deprimantele SNC, inclusiv alcoolul, trebuie contraindicate în timpul terapiei cu opioizi, deoarece se pot suma efectele deprimante respiratorii.
14. Pacienţii vor fi sfătuiţi să evite fumatul sau zonele poluate pe perioada tratamentului cu opiacee.
15. Deoarece opioizii determină un grad de sedare, cu alterarea performanţelor fizice şi mentale, este bine ca pacienţii să evite angajarea în activităţi ce presupun o solicitare crescută (inclusiv condusul maşinii), mai ales pentru următoarele preparate: morfina, codeina, meperidina, metadona, propoxifen, oxicodona, hidromorfon, hidrocodona, levorphanol.
16. Trebuie contraindicată administrarea fără avizul medicului a oricăror preparate medicamentoase, în special a preparatelor contra răcelii, antitusive, antidiareice, care pot conţine în cantităţi mai mari sau mai mici opioizi. În particular, oxicodona intră în compoziţia unor preparate tipizate analgezice, în combinaţie cu aspirină (Percodan) sau

paracetamol (Percocet). În prima situaţie, se impune urmărirea apariţiei hipersensibilităţii la salicilaţi şi controlul periodic al profilului hematologic ; în al doilea caz, trebuie monitorizată funcţia hepatică.

17. Analgeticele de tip opioid determină eliberare de histamină şi induc reacţii de tip anafilactoid, cu prurit, rash, urticarie. Reacţia este mai frecventă pentru morfină, codeină, tramadol, sufentanil, dar poate apărea la toate preparatele.
18. Unele preparate (codeina, oxicodona şi hidrocodona) sunt iritante gastrice, ceea ce impune administrarea lor cu lapte sau postprandial.
19. Tramadolul are şi acţiune simpatomimetică, prin inhibarea recaptării de noradrenalină şi serotonină.
20. Oximorfonul conţine grupări sulfit, cu potenţial methemoglobinizant la indivizii susceptibili.
21. Administrarea de opiacee la copii se face cu precauţii deosebite, fiind, în marea lor majoritate, contraindicate la copii sub 6 ani. Fentanylul este însă frecvent utilizat pentru neuroleptanalgezie (sub formă de trochişti), la copii peste 2 ani.
22. Nu trebuie pierdut din vedere potenţialul adictiv al *tuturor* opioizilor, deşi se pare că tramadolul ar reprezenta o excepţie. Codeina şi propoxifenul determină adicţie doar la doze mari şi după terapie îndelungată. Spre deosebire de acestea, oxicodona, hidrocodona, oximorfonul, levorphanolul, ca şi morfina sunt cunoscute pentru potenţialul înalt adictiv, fiind posibilă instalarea dependenţei chiar de la doze mici. Metadona determină dependenţă destul de repede, dar sindromul de abstinenţă este mai redus ca intensitate, deşi mai îndelungat. De asemenea, efectele sedativ şi euforizant sunt mai reduse, comparativ cu morfina. Aceste caracteristici au motivat alegerea metadonei pentru tratamentul adicţiei la opiacee.

10.1.2.6.2. Agonişti-antagonişti (agonişti parţiali)

1. Datorită proprietăţilor agoniste, sunt utilizaţi pentru obţinerea analgeziei moderate şi severe, atât în obstetrică (Pentazocina, Butorphanol, Nalbufina), cât şi în anestezia chirurgicală (cele menţionate, la care se mai adaugă şi Buprenorfina). Butorphanolul şi Buprenorfina sunt indicate în scop analgetic şi în calmarea durerilor din cancer, arsuri sau dureri musculo-scheletale.
2. Datorită proprietăţilor antagoniste, Buprenorfina se administrează în cazul depresiei respiratorii produse de Fentanyl ; de asemenea, este indicată în tratamentul adicţiei la morfină sau heroină.
3. Ca şi agoniştii puri, la administrarea pentru o durată mai mare de timp, se preferă injectarea im, calea sc predispunând la apariţia unor reacţii locale (edem, necroză) (Pentazocina, Nalbufina). Soluţia administrată iv trebuie diluată în prealabil (Pentazocina).
4. Preparatele se conservă în flacoane etanşe, ferite de lumină şi la temperaturi de 15-30 °C. Se contraindică refrigerarea.
5. Având caracter agonist pe receptorii opioizi, aceste preparate au potenţial adictiv, deşi mai redus, manifest la persoanele cu dependenţă în antecedente (Pentazocina, Butorphanol, Buprenorfina). Nalbufina are, se pare, un potenţial adictiv mai important. Sindromul de abstinenţă la aceste preparate survine la 48 de ore de la întreruperea administrării şi se manifestă prin : greaţă, vărsături, inapetenţă, HTA, crampe musculare, hipertermie, hiperlăcrimare, rinoree, midriază, senzaţie de leşin, piloerecţie, anxietate, nelinişte, căscat.
6. Pot induce instalarea depresiei respiratorii. Datorită caracterului de agonişti parţiali, gradul depresiei respiratorii nu creşte însă proporţional cu creşterea dozelor. Cu toate

Scanned with OKEN Scanner

acestea, este de evitat administrarea acestor preparate (în special Buprenorphina şi Nalbufina) la pacienţi cu frecvenţa respiratorie sub 12/min. La doze terapeutice mari (1,2 mg pentru Butorphanol, respectiv 30 mg pentru Nalbufină), depresia atinge un platou, rămânând ulterior constantă ca intensitate, indiferent de doză, modificându-se doar durata acesteia. Depresia respiratorie la Buprenorfină se instalează foarte rar; dacă survine, este de lungă durată, putând necesita IOT; se instalează lent şi este dificil de evidenţiat (fie datorită tahipneei compensatorii, fie datorită reducerii frecvenţei respiraţiilor ca reacţie la reducerea intensităţii dureroase).

7. Funcţiile vitale ale organismului necesită supraveghere permanentă. De exemplu, în cazul Butorphanolului, dozele terapeutice produc hipertensiune, sistemică, dar şi pulmonară, precum şi creşterea consumului de oxigen al miocardului (creşterea frecvenţei cardiace). Tot la administrare de Butorphanol, apare o inhibare a secreţiei de ADH, cu poliurie. Buprenorfina determină retenţie de urină şi oligurie, impunând palparea periodică a abdomenului inferior pentru depistarea globului vezical.
8. Butorphanol, Buprenorfina, Nalbufina pot elibera histamina, efect manifest clinic prin apariţia de prurit, urticarie, senzaţie de arsură.
9. Nalbufina conţine grupări sulfit, având potenţial methemoglobinizant la persoanele susceptibile.
10. În cazul preparatelor folosite în obţinerea analgeziei obstetricale (Butorphanol, Nalbufina), trebuie tratată eventuala depresie respiratorie a nou-născutului.
11. Ca şi la agoniştii puri, se contraindică orice consum de alcool sau alte deprimante SNC. Buprenorfina prezintă o sensibilitate particulară în cazul asocierii cu diazepam.
12. Pacientul trebuie atenţionat asupra potenţialului sedativ al preparatelor şi sfătuit să nu efectueze activităţi ce presupun o concentrare şi o atenţie crescute (conducerea maşinii, de exemplu).
13. Mobilizarea pacienţilor provoacă greţuri, ameţeli, cefalee, fenomene ce se atenuează în clinostatism; de aceea, pacienţii trataţi în ambulatoriu prezintă mai frecvent astfel de simptome.
14. De regulă, se contraindică orice consum de medicamente fără avizul medicului. Asocierea de AINS sau alţi opioizi la Buprenorfină conduce la scăderea dozelor.
15. Pentazocina şi Nalbufina pot produce alterarea gustului şi tulburări de vedere. Administrarea de Pentazocină provoacă, de asemenea, disforie, efecte psihotomimetice, halucinaţii, coşmaruri.
16. Butorphanolul produce cianoza extremităţilor şi diaforeză, ultimul efect fiind menţionat şi la administrarea de Buprenorfină, care, în plus, induce şi uscăciunea mucoaselor şi are efect amnezic. Administrarea de Nalbufină poate duce la perturbarea imaginii corporale.

10.1.2.6.3. Antagonişti puri

1. Sunt indicaţi în: tratamentul intoxicaţiei acute cu opiacee (depresie respiratorie, comă); terapia de durată a adicţiei la opiacee, dar numai după tratamentul SA; come, mai ales când se suspicionează originea opioidă a acestora; coma alcoolică.
2. Se conservă, de asemenea, în flacoane etanşe, ferite de lumină şi la temperaturi de 15-30 °C. Administrarea se face de regulă iv (în bolus sau piv), cu excepţia Nalmefenului, care în administrare iv produce colaps, motiv pentru care se administrează numai sc.

3. Naloxonul are o durată scurtă de acţiune, în multe situaţii inferioară duratei depresiei determinate de agonişti. Pacientul trebuie ţinut permanent sub observaţie. Se impune repetarea dozelor după 15-30 min. Există pericolul supradozării şi reapariţiei durerii, manifeste prin: greţuri, vărsături, tahicardie, transpiraţii.
4. Spre deosebire de Naloxon, Naltrexonul realizează blocarea de lungă durată a receptorilor. Terapia cu Naloxon se instituie numai după ce testul de provocare cu Naloxon este negativ, probele urinare pentru opiacee sunt negative (tratamentul se instituie la 7-10 zile de la întreruperea administrării de opioizi, în absenţa oricărui simptom de SA). Testul de provocare cu Naloxon (iv, sc) este obligatoriu înaintea introducerii terapiei cu Naltrexon. După administrarea unei părţi din doza necesară, pacientul se menţine sub observaţie timp de 20 min., urmărindu-se eventuala instalare a SA la opioizi (rinoree, hiperlăcrimare, transpiraţii, căscat, tremor, vărsături, hipertermie, dureri abdominale, musculare şi osteoarticulare). Dacă acesta nu apare, se continuă administrarea restului de Naloxon şi pacientul se mai urmăreşte pentru încă 45 min. Doar dacă nici după această perioadă nu apare nici un simptom dintre cele anterior menţionate, se permite administrarea Naltrexonului. În caz de dubiu, se repetă testarea.
5. În cazul morfinomanilor, administrarea antagonistului declanşează sindromul de abstinenţă, imediat după administrare. Pentru Naloxon, acesta scade după 20-40 min., dispărând complet la 1-5 ore.
6. Semnele vitale (respiraţie, cord) necesită supraveghere. În cazul folosirii Nalmefenului, se impune monitorizare cardiacă permanentă, datorită toxicităţii cardiace crescute a preparatului (HTA, tahicardie, potenţial aritmogen).
7. Naltrexonul şi, în mai mică măsură, Nalmetonul sunt hepatotoxice. În cazul terapiei de lungă durată cu Naltrexon, se impune recoltarea de probe hepatice în avans, apoi lunar în primele 6 luni de tratament şi ulterior, la intervale regulate dar mai mari de timp. De asemenea, pacientul trebuie avertizat asupra posibilităţii apariţiei semnelor de toxicitate hepatică şi instruit pentru a le recunoaşte. Aspectele legate de interacţiunile medicamentoase sunt, de asemenea, importante. În cazul Naltrexonului, în special, se contraindică orice consum de antitusive, antidiareice sau alte preparate analgezice, care pot conţine cantităţi variabile de opioid. Asocierea Nalmefenului cu Flumazenil (antagonist al receptorilor benzodiazepinici) poate scădea pragul convulsivant prin efect de sumaţie.
8. Pentru o terapie de lungă durată, cum este cazul adicţiei la opiacee, se preferă Naltrexonul, care se administrează la un interval de 48-72 de ore. Înlocuirea metadonei se face după o reducere gradată a dozelor, până la scoaterea definitivă a metadonei din schema terapeutică.
9. La pacienţii trataţi cu Naloxon trebuie urmărită apariţia tulburărilor de coagulare (medicamentul produce prelungirea timpului de tromboplastină parţială).

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2.7. Analgezice opioide – tabel

BUPRENORFINA	BUPRENEX (Norwicle Eaton) ; BUPREX (Estere), FINIBRON (Midy), PREFIN (Miquel) ; Temgesic (Reckitt & Colman)
BUTORFANOL	STADOL ; STADOL NS : STADOLE (Bristol Europe), VERSTADOL (Bristadol – Myers)
CODEINA	PAVERAL ; ACTACODE (Sigma) ; CODEIN Ffos ; CODEISAN ; CODICEPT (Sanol) ; CODICOMPREN (Cascan) ; CODIPERTUSSIN (Fink) ; GALCODINE (Galen) ; PERDURETAS CODEINĂ (MADEA) ; SOLCODEIN (Inipsa) ; TRICODEIN (Zyma) ; CODATE (USV) ; CODELIS ; TUSSAMAG (Desbevgers)
DEZOCINA	DALGAN
FENTANYL	SUBLIMAZE (Janssen), FENTANEST (Carlo-Erba), HALDID (Janssen) DURAGESIC ; ORALET, LEPTANAL (Janssen)
HIDROCODONĂ	cu Acetaminofen : VICODIN ; VICODIN ES TABLETS ; VICODIN HP ; cu Ibuprofen : VICOPROFEN
HIDROMORFONA	DILAUDID ; DILAUDID-HP ; HYDROSTAT IR
LEVOMETADIL	ORLAAM
LEVORPHANOL	LEVO DROMORAN DROMORAN (Roclee), LE DROMORAN (Roclee)
MEPERIDINA	DEMEROL (WINTHROP–BREON) ; PETHADOL ; PETHCID, CENTRALGINE (Amino), DEMER-IDINE ; DOLANQUIFA (Uquifa) ; DOLANTIN (Hoechst)
METADONA	DOLANTINA (Bayer), DOLANTINE (Hoechst) ; DOLONEURIN ; DOLOSAL (Specia), POLAMIDON (Hoechst) ; SYMORON, TUSSOL DOLOPHINE (LILLY) ; METHADONE HYDROCLORIDE CLORO-NONA (Vinsi) ; EPTADONE (Tosi), HEPTANAL ; KETALGINE (Amino), MEPHENON (Lipha) ; METHADOSE, METASEDIN (Esteve), SEDAMIDON (Lifepharma) ; SEDORAPIDE (Rapide)
MORFINA SULFAT	ASTRAMORPH PF ; DURAMORPH (Elkins) ; EPIMORPH (Rebins) ; KADIAN ; MS CONTIN (Purdue-Frederick) ; MSIR ; MS/L ; MS/S ; ORAMORPH (Boehringer Ingelheim), RMS UNISERTS (Upsher-Swith) ; STATEX (Pharmascience) ; CONTALGIN (Pharmacie), DOLCONTIN (Pharmacie) ; INFUMORPH ; OMS CONCENTRATE ; ROXANOL ; MORPHITEC (Technilab) ; MOS (ICN) ; MOSCONTIN (Sarget) ; MST (Mundipharma) ; NEPENTHE (Evans Medical)
NALBUFINA	NUBAIN (Du Pont)
NALMEFEN	REVEX
NALOXON	NARCAN (Du Pont) ; NALONEE ; NARCANTI (Du Pont)
NALTREXON	TREXAN, ReVIA, NALOREX (Du Pont)
OXICODONA	ENDONE (Du Pont) ; EUBINE ; EUKODA (E. Merck) ; OXANEST (Leiras) ; OXYCONTIN ; OxyFAST ; OxyIR ; PERCOCET 5 ; PERCODAN ; PERCODAN-DEMI ROXICET ; ROXICODONE ; PANCODONE RETARD ; PROLADONE (BOOTS) SUPEUDOL (Sabex)
OXIMORFONA	NUMORPHAN

Scanned with OKEN Scanner

PENTAZOCINA	DOLAPENT ; FORTRAL (Sterling Winthrop) ; TALWIN (Winthrop) ; TALWIN NX (Winthrop), ALGOPENT FORTRALIN ; FORTWIN ; LITICON (Logap), PENTAFEN (Zoia)
PROPOXIFEN	DARVON (Lilly) ; DARVON-N (Lilly), DOLENE (Lederle), PROPOXYPHEN HIDROCHLORISE ; ABALGIN ; ALGAFAN ; ALGODEX ; ANTALVIC (Houde) ; DARAPHEN ; DEPRANCOL (Parke) ; DEPRONAL ; DEVELINE (Grunnentha) ; DOLOCAP ; DOLOPPHEN ; DOLOTARD (Benzon) ; DOLOXENE (Lilly) ; ERANTIN ; LENIGESIAL ; LIBEREN (Lisapharma) ; MARDON ; NOVOPROPOXYN ; PROPACET 100 ; PROXAGESIC (Reid-Provident)
REMIFENTANIL	ULTIVA
SUFENTANIL	SUFENTA
TRAMADOL	NABRON ; TRAMAL ; TRAMADOL ; ULTRAM ; CRISPIN

10.1.2.8. Opioizi – glosar

ACETILDIHIDROCODEINĂ – Acetyl dihidrocodeinum (D.C.I.) SIN. Acetylcodon ; 1-acetil, 8-dihidrocodeină. Opiaceu de semisinteză utilizat în practica medicală pentru suprimarea durerilor de intensitate medie. Induce dependenţă ce se instalează numai după o utilizare îndelungată.

ACETORFIN – Acetorphinum (D.C.I.) SIN. M – 183 1 A.T. Opiaceu de semisinteză cu proprietăţi analgezice şi narcotice mult mai puternice decât cele ale morfiei, dar cu o durată mai scurtă de acţiune. Dependenţa se instalează în scurt timp.

ALCALOIDA OPII OMNIA – Opiu total.

ALCALOIDEORUM OMNIUM OPII HYDROCLORATES – Opiu total.

ALFACETILMETHADOL – Alfacetylmethaclolum (D.C.I.) SIN. Alfacemethadone ; Alfa-Methadylacetal. Opiaceu de sinteză cu activitate analgezică şi narcotică. Dă dependenţă.

ALFAMEPRODIN – Alfameprodiunum (D.C.I.). Opiaceu de sinteză cu activitate analgezică şi narcotică. Dependenţa este de tip morfinic, asemănătoare cu cea produsă de petidină.

ALFAMETADOL – Alphametadolum (D.C.I.). Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.

ALFAPRODIN – Alphaprodidinum (D.C.I.) SIN. Methylpetidine, Nisentil N.V. 1196, Prislidine. Are A.T. analgezico-narcotică. Dă dependenţă de tip morfinic, care se instalează rapid, fiind apropiată în manifestări de petidină.

ALFENTANIL – Alfentanilum (D.C.I.) SIN. Rfipen ; R. 39209. Înrudit chimic cu fentanilul. A.T. analgezico-narcotică, cu acţiune rapidă şi de scurtă durată. Opiaceu de sinteză, conduce la dependenţă de tip morfinic.

ALFPHA-2 DIMETIL PRESYNAPTIC – produs utilizat în prima fază a dezintoxicării unui consumator. Moleculele respective deghizate în morfină ori heroină ocupă concomitent receptorii S.N.C. care propagă influxurile dureroase fără a se opune secreţiei de endorfină. Aparent medicamente miraculoase, A-2 M.P. sunt hipotensoare arteriale, fapt ce impune folosirea lor numai în unităţi spitaliceşti, sub observaţie medicală strictă.

ANTIOPIU – denumire dată frunzelor de Combretum sundaicum, Mitragyna specioasa, Mitragyna pervifolia sau Blumea laciniata, utilizate ca substitut de opiu, ele provocând calmarea organismului, fără a îndepărta însă dependenţa.

ARISTOPON – opiu total.

Scanned with OKEN Scanner

ASPERGILLUS NIGER – ciupercă microscopică responsabilă de fermentaţia pastei de opiu, timp de aproximativ 4 sau 5 luni, dând naştere produsului Chandou, adică a opiului pentru fumat. Vezi *Chandou*.

BAG 1 (în argoul englez – sac, săculeţ) – o doză de heroină împachetată într-un plic de hârtie transparentă. Proporţia de heroină nu este fixă, ci variază în funcţie de mai multe constante: puritate, preţ, disponibilitate etc.

BENZETIN – SIN. N.I.H. 7574. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică.

BENZITRAMID – Benzitramidum (D.C.I.) SIN. Burgodin. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi antitusivă marcantă.

BENZYLMORFINĂ – Benzylmorphinum (D.C.I.) SIN. Benzil – 3 – morfina. Opiaceu de semisinteză obţinut prin prelucrarea chimică a morfinei. A.T. analgezică şi narcotică. Dependenţă de tip morfinic.

BETACETILMETADOL – SIN. Betacemethadone, Levometadone, Levomethadyl. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

BETAMEPRODIN – opiaceu de sinteză. Dependenţă de tip morfinic.

BETAMETADOL – opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.

BETAPRODIN – SIN. NU – 1779. Opiaceu de semisinteză. Dependenţă de tip morfinic.

BIG H – heroină A.

BIG M. – morfină A.

BIG O. – opiu A.

BING – injecţie intravenoasă cu heroină, în argou.

BLACK WATER – denumire dată morfinei extrase din reziduurile rămase după formarea opiului, adesea întâlnită în amestec cu petidină ori diazepam. Este semnalată în Asia de Sud-Est, dar îndeosebi în nordul Republicii Laos şi în Vietnam. A.

BOMBA A – indică în argou un preparat de Heroină + Cannabis.

BROMOPIAL – amestec de bromhidraţi ai alcaloizilor de opiu.

BROWN SUGAR – un anumit tip de heroină. Vezi *Heroina-bază*.

BROWN – denumire argotică pentru Heroină.

BROWN STUFF – opiu brut. A.

BROWN SUGAR – heroina nr. 3. A.

BUPRENORFINE – produs morfinomimetic comercializat în Franţa sub denumirea Temgesic, clasat ca substanţă psihotropă şi care este semnalat ca dând naştere la abuzuri.

BUTIRAT DE DIOXIAFETIL – SIN. Amidalgon; Dioxiphentyl; Spasmoxal. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

CABALLO (în limba spaniolă – cal) – denumire argotică pentru Heroină. Vezi *Cal alb*.

CAL ALB – heroina. A.

CAPETE DE MAC – capsulele macului opiaceu Papaver somniferum (culese înainte de maturitate, fără seminţe) ce conţin alcaloizi ai opiului. Sunt utilizate în industria farmaceutică pentru obţinerea opiului şi a celorlalte opiacee.

CĂRĂMIDĂ DE MORFINĂ – morfina comprimată cu ajutorul unui dispozitiv de presare, având forma unei cărămizi de cca 2 × 4 × 5 inch şi cântărind aproximativ 1,5 kg (3 lib). Produsul este cunoscut sub denumirea de Morfină-bloc.

CERNEALA DE BERLIN (în argoul german – *Berliner tinte*) – amestec de morfină şi extract de acid acetic (oţet), utilizat drept euforizant începând, aproximativ, cu anul 1975.

CETOBEMIDON – Cetobemidonum (D.C.I.) SIN. Cliradon, Ketogin. Opiaceu de sinteză superior morfinei şi petidinei, cu care este înrudit chimic. Dă dependenţă de tip

morfinic, care se poate instala foarte rapid şi la doze mici. Este sustras din circuitul legal şi utilizat în mod abuziv de către toxicomani.

CHANDOU – extract de opiu, foarte concentrat, care se consumă în India şi Burma, după o maturare de circa 4-5 luni datorată acţiunii ciupercii Aspergillus niger. Vezi *Aspergillus niger*.

CHELIDONIUM MAJUS – plantă din familia Papaveranceae, cu o largă răspândire geografică. La noi în ţară este cunoscută sub denumirea de rostopască sau iarbă-de-negi. Numele său provine din grecescul Kelidon (rândunică), întrucât grecii antici credeau că această pasăre ducea puilor săi, în cuib, planta pentru a-i feri de orbire. Caldeii o numeau Aquilaris. Are proprietăţi morfinomimetice şi, în plus, spasmolitice, ca şi papaverina, şi poate induce narcoza prin alcaloidul său, chelidonina. Printr-un alt alcaloid, sanguinaria, are iniţial efecte narcotice şi ulterior, la doze mari, convulsivante. Era utilizată de către alchimiştii medievali în tentativa de obţinere a pietrei filosofale, tot ei latinizându-i denumirea în *Coeli Donum* (Darul cerului).

CHIFLĂ – forma sub care se poate prezenta morfina-bază, pe lângă pudră (pulbere) şi sub aspectul unor blocuri compacte. A.

CHINA WHITE – heroina din sud-estul Asiei, de calitate superioară, dar şi denumire dată unor droguri sintetice, fabricate în laboratoare clandestine, confundate adesea cu heroina din cauza denumirii comune.

CHINESE ROKC – heroină de culoare roz, comercializată ilegal de filierele de traficanţi chinezi. A.

CHOI – denumire dată în Asia de Sud-Est unei unităţi de măsură echivalentă cu cca 1,6 kg. Utilizată de triburile Thai Shan-Lao, cultivatoare de mac opiaceu, în traficul ilicit de droguri.

CLONITAZEN – Clonitazeum (D.C.I.) SIN. Clonitazene, Clonitazium, Clobedolum. Opiaceu de sinteză cu efect analgezic şi dependenţă de tip morfinic.

COMBRETUM SUNDAICUM – plantă ale cărei frunze sunt masticate de indienii din Peru pentru a calma simptomele în cazul sindromului de abstinenţă la opiu. Asemănătoare cu aceasta sunt : Mitragyna speciosa, Mitragyna parvifolia şi Blumea laciniata, cunoscute şi sub denumirea de Antiopiu.

CRACK – SIN. Crack cocaine ; Crack Pasta. Superdrog de actualitate care cunoaşte o rapidă expansiune începând cu anul 1983, datorită preţului scăzut şi pretabilităţii la consum. Este vorba de sulfatul de cocaină (pasta de coca), un intermediar între frunzele de coca şi clorhidratul de cocaină, care este fumat ca atare. Se prezintă sub formă cristalină, cu un conţinut alcaloidic ridicat. Produce imediat o stare euforică (flash). Conduce imediat la instalarea dependenţei de tip cocainic.

CRANK – amestec de crak şi heroină (la modă în SUA din 1989) ; este considerat de către experţi deosebit de periculos deoarece combină efectele fizice ale dependenţei create de heroină cu interesul „flach" al crack-ului. Cunoscut şi sub denumirea de Speedball, amestecul se fumează cu pipa, heroina prelungind astfel efectele crack-ului şi reducând din intensitatea depresiunii. (Denumirea de Speedball desemnează în mod curent şi un amestec injectabil de cocaină şi heroină ; este atribuită şi metamfetaminei.) A.

CRAP – denumire argotică pentru heroină.

CRUDE OPIUM – opiu neprelucrat, imediat după obţinerea sa din capsulele de mac.

CURCAN RECE (în limba engleză – *Cold turkey*) – Referitor la simptomele sevrajului la opiacee. Expresia îşi are originea în faptul că apare fenomenul „pielea de găină" la consumatorul care, voluntar sau nevoit, nu mai recurge la drog.

CYCLAZOCINE – antagonist al opiaceelor, neutralizând efectele fizice şi pshice ale acestora. Este utilizat ca antidot în intoxicaţia morfinică.

Scanned with OKEN Scanner

DADA – amestec de heroină şi cocaină. A.

DESIGNER DRUGS – termen de origine engleză prin care sunt definite, în publicaţiile şi manualele de specialitate, noi tipuri de droguri apărute în ultimul timp pe piaţa ilicită. Acestea se obţin pe cale chimică, prin modificări minore de structură pornind de la anumite substanţe, dându-le celor implicaţi în activităţi ilegale cu astfel de droguri posibilitatea să evite rigorile legii. Fenomenul a apărut în anii '70 în SUA şi în prezent a căpătat o amploare îngrijorătoare în lume. Cele mai cunoscute droguri de tip designer drugs sunt:

a) derivaţi fentanil: acetil fentanil; alfa-metil fentanil; 3-metil fentanil;

b) derivaţi de petidină (meperidină): M.P.T.P.; M.P.P.P.

Derivaţii enumeraţi se caracterizează print-o activitate deosebită, fiind cu mult mai activi decât substanţele de origine în ceea ce priveşte atât analgezia, euforia, gradul de dependenţă, cât şi toxicitatea pe care o exercită asupra organismului. Dependenţa dată de aceste noi droguri este de tip morfinic, asemănătoare în manifestări cu a heroinei. În cazul în care sunt descoperiţi, fabricanţii, consumatorii sau traficanţii nu pot fi sancţionaţi de justiţie deoarece D.D. nu figurează pe listele substanţelor supuse controlului internaţional, întrucât nu corespund din punct de vedere chimic.

DEXTROMETHORPHANE – opiaceu de sinteză, asemănător morfinei, fără proprietăţi analgezice ori euforizante, ce nu creează dependenţă fizică. Are, de asemenea, proprietăţi antitusive.

DEXTROMORAMID – Dextromoramidum (D.C.I.) SIN. Dimorlin; Jetrium; D-Moramid; Phalphium. A.T. analgezică şi narcotică, mult mai puternică decât a morfinei. Se administrează sub formă de injecţii, supozitoare sau comprimate pentru combaterea durerilor severe postoperatorii sau provocate de neoplasm, fracturi etc. Conduce la dependenţă de tip morfinic, mai puţin accentuată decât în cazul morfinei. Se instalează după o administrare de 2-3 luni, în doze ridicate.

DEXTROPROPOXIFEN – SIN. Ablagin; Algafan; Darvon; Deprtonal; Develin. Analgezic de sinteză cu A.T. comparabilă cu a codeinei, dar, spre deosebire de aceasta, este lipsit de proprietăţi antitusive. Se administrează singur sau în asociere cu alte substanţe sub formă de comprimate pentru combaterea durerilor moderate. Dependenţă de tip morfinic, scăzută ca intensitate, care se instalează după o administrare îndelungată.

DEZOPON – opiu total.

DIACODIUM – SIN. Ddiacod/Diacodion. Preparat sub formă de sirop, obţinut de medicul grec Dioscoride în secolul I e.n. din latexul macului opiaceu, aflat de multă vreme în farmacopee sub denumirea de Diacod.

DIAPROMID – Diapromidum (D.C.I.). Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi care conduce la dependenţă de tip morfinic.

DIASCORDIUM – medicament pe bază de opiu, realizat în Evul Mediu de medicul şi poetul italian Fracastoro.

DIFENOXILAT – Diphenoxylatum (D.C.I.) SIN. Diaserd; Reasec. Opiaceu de sinteză cu A.T. antispastică asemănătoare morfinei, proprietate utilizată în tratamentul diareelor acute sau cronice, în asociere cu sulfatul de atropină (efect complementar). Dă dependenţă de tip morfinic şi apare după o utilizare îndelungată. Dozele mari pot da euforie.

DIHIDROCODEINĂ – Dihydrocodeinum (D.C.I.) SIN. Codhydrine; DH – Codeine; Dihydroneopine; Drocade; Paracodin. Opiaceu de semisinteză obţinut prin prelucrarea codeinei. A.T. analgezică şi antitusivă comparabilă cu a codeinei. Se administrează sub formă de comprimate, mai rar injectabil. Dependenţă de tip morfinic cu manifestări asemănătoare celor induse de codeină.

DIMENOXADOL – opiaceu sintetic utilizat ca analgezic. TOL. şi dependenţă.
DIMETILDIAMBUTEN – Dimethylthiambutenum (D.C.I.) SIN. Ohton. Opiaceu de sinteză cu A.T. SIN. şi dependenţă de tip morfinic.
DIMFEPTANOL – Dimephtanolum. SIN. N.I.N. – 2 033 ; Pangerin. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.
DIMORFONĂ – hidromorf.
DIPIPANON – Dipipanonum (D.C.I.) SIN. Phenilpiperone ; Piperydylamidon ; Bierydyl – Methadonum. Opiaceu de sinteză cu structură apropiată de metadonă, cu A.T. analgezică puternică ce apare la scurt timp după administrare. Dependenţă de tip morfinic ce se instalează relativ uşor.
DOBLE UOGLOBE – marcă de heroină care provine din Asia de Sud-Est, ca şi cea care are ca semn de recunoaştere cifrele 999.
DROJDIA DE OPIU – opiu calcinat rezultat din fumat, amestecat cu apă, fiert şi apoi filtrat în scopul unei noi utilizări. Materia solidă obţinută de filtru este ceea ce se numeşte dross, având un conţinut redus de morfină. Se aseamănă cu cărbunele de lemn, are culoare neagră, consistenţă tare, friabilă.
ELIXIR PAREGORIC – preparat medical existent în farmacii, având în compoziţia sa pudră de opiu (5 g la 1000 mg de lichid). Esenţă de anason şi camfor. Are culoarea galben-cafenie, miros dulceag. Poate fi utilizat în scopul consumului ilicit.
ETALONUL DURERII – denumire eufemistică dată morfinei, întrucât în funcţie de această substanţă se apreciază puterea analgezică a tuturor morfinomimeticelor.
ETHOHEPTAZINE – SIN. Heptacyclazine. Opiaceu sintetic, cu proprietăţi asemănătoare meperidinei, utilizat ca analgezic în terapeutica durerilor moderate. Se pare că nu provoacă dependenţă fizică.
ETILMETILTIAMBUTEN – Aetylmetylthiambutenum (D.C.I.). Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică, având utilizări restrânse în practica medicală. Dă dependenţă de tip morfinic.
ETIMORFINĂ – Aetylmorphinum (D.C.I.) SIN. Codetilină ; Dionină ; Diosan, 3-etilmorfină ; Thionidel. Opiaceu de semisinteză obţinut din morfină. Este utilizat sub forma derivatului clorhidrat de etimorfină. A.T. Prezintă acţiune comparabilă cu a codeinei, dar, spre deosebire de aceasta, are şi efect analgezic local, motiv pentru care este utilizată în tratamentul unor afecţiuni oculare dureroase. Dă dependenţă de tip morfinic, cu manifestări mai puţin intense şi care se instalează în timp, după un consum exagerat.
ETONIZATEN – Aethonitazenum (D.C.I.) SIN. Etobedolum. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.
ETORFIN – Aetorphinum (D.C.I.) SIN. Imobilom ; M. 53 ; M. 90. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi narcotică cu acţiune foarte puternică. Este utilizat în mod deosebit în medicina veterinară, în intervenţiile chirurgicale ori la capturarea animalelor sălbatice.
ETOXERIDIN – Aethoxeridinum (D.C.I.) SIN. Atanos ; Caebetine. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.
EUKODAL – Denumire comercială pentru un derivat chimic al papaverinei, alcaloid al opiului, cu efecte hipnotice. Este folosit ca agent de substituţie de către morfinomani.
EXCISE OPIUM – denumire tradiţională în secolul al XIX-lea în India şi Birmania pentru plăci paralelipipedice de opiu care cântăreau cca 0,900 kg. Împachetate în hârtie impregnată cu ulei, conform rigidei proceduri comerciale britanice, erau livrate câte 60 de bucăţi, în lăzi de lemn cu greutatea de cca 54 kg.
EXTRACT TEBAIC – denumire farmaceutică prin care se desemnează extractul de opiu 20%, denumit astfel după vechiul oraş egiptean Theba, unde, se pare, a fost folosit pentru prima oară.

FENADOXON – Phenadoxonum (D.C.I.) SIN. Heptazone; Heptalgin. Este un opiaceu de sinteză. Prezintă acţiune algezică puternică şi dependenţă de tip morfinic.

FENAMPROMID – Phenampromidum (D.C.I.). Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică ce conduce la dependenţă de tip morfinic. Nu are utilizări medicale.

FENAZOCIN – Phenazocinum (D.C.I.) SIN. Fenatoskin; Narcidine; Narfen; Prinadol. A.T. analgezică fără proprietăţi narcotice, utilizată ca inductor anestezic la suprimarea durerilor postoperatorii sau cauzate de diferite boli. Este un analgezic mult mai puternic decât morfina şi are durata de acţiune mai lungă. Dependenţă de tip morfinic, comparabilă ca efect cu a morfinei.

FENOMORFAN – Phenomorphanum (D.C.I.) SIN. 3-hidroxi-Nn-fenthyl morfinan. Opiaceu de semisinteză din seria morfinanului, cu A.T. analgezică şi narcotică, dependenţă de tip morfinic.

FENOPERIN – Phenoperidinum (D.C.I.) SIN. Lealgine; Operidine. Opiaceu de sinteză, prezintă acţiune analgezică şi dependenţă comparabilă cu a petidinei.

FENTANYL – Fentanylum (D.C.I.) SIN. Beatryl; Fentanest; Hypnorm; R 4263; Sublimaze; Sublimazine; Citrate; Thalamonal. Substanţă din categoria opiaceelor obţinută prin sinteză. A.T. analgezică şi narcotică foarte puternică. Prezintă toleranţă încrucişată atât faţă de majoritatea opiaceelor, cât şi faţă de alcool. Este deseori deturnat din circuitul legal.

FERRARI – denumire argotică pentru heroină, având în vedere că emblema autoturismelor Ferrari este un căluţ, iar heroina este adesea numită Cal.

FOLCODIN – Pholcodinum (D.C.I.) SIN. Codylin; Ethine; Folcodan; Homocodeine. Opiaceu de sinteză derivat al morfinei. A.T. Antitusiv excelent, superior codeinei, frecvent utilizat în terapeutică. Prezintă potenţial dependogen moderat, conducând la dependenţă de tip morfinic.

FUREDITIN – Furedhitinum (D.C.I.). Substanţă chimică de sinteză din clasa opiaceelor, cu acţiune analgezică şi dependenţă de tip morfinic.

HARD STUF – morfină. A.

HEROINĂ – Diamorfinum (D.C.I.) SIN. Diacetilmorphine; Diamorphine, precum şi numeroase alte denumiri argotice. Substanţă opiacee având culori diferite, în funcţie de puritatea sa: albă (pentru tipurile cele mai pure), cenuşie, roz până la brun pentru cele impurificate. Se obţine prin tratarea morfinei cu anhidridă acetică sau clorură de acetil. Procedeul necesită o aparatură simplă şi poate fi realizat în laboratoare clandestine chiar cu mijloace improvizate. Induce dependenţă de tip morfinic, cunoscută sub numele de heroinomanie, care se instalează rapid şi are implicaţii dintre cele mai severe asupra sănătăţii consumatorului.

În comparaţie cu morfina, heroina este un drog mult mai puternic. Este răspândit aproape în întreaga lume, disputându-şi întâietatea (în ceea ce priveşte numărul de consumatori clandestini, cantităţile traficate şi câştigurile ilicite realizate de traficanţi) cu cocaina. După o utilizare explozivă în practica medicală în perioada următoare descoperirii ei (1897), astăzi heroina este abandonată de către terapeuţi din cauza efectelor sale dependogene extrem de accentuate.

Pentru consumatori se întâlnesc toate formele de administrare: ingerare, masticare, prizare, inhalare de vapori, injectare intravenoasă (procedeul cel mai răspândit).

HEROINA DE FUMAT – heroina nr. 3.

HEROINA DE INJECTAT – heroina nr. 4.

HEROINA INTELECTUALILOR – vezi *Metaqualona*.

HEROINA NR. 1 – drog opiaceu cu un conţinut scăzut de heroină şi cu o mare cantitate de morfină neconvertită chimic.

HEROINA NR. 2 – vezi *Heroina-bază*.

HEROINA NR. 3 – SIN. Heroina de fumat; Heroina purpurie; Heroina roz; Hong Kong rocks. Drog care se prezintă, în general, sub formă de granule cu aspect neregulat, alteori sub formă de pudră. Culoarea sa merge de la maro clar la gri închis. Principalul său diluant este cafeina, dar uneori se adiţionează şi barbiturice, chinină, stricnină sau scopolamină. Heroina nr. 3 conţine, în general, 25-45% diacetilmorfină, iar proporţia de cafeină variază între 30 şi 60% (se pot întâlni în aceeaşi proporţie şi alte substanţe, cum ar fi: stricnina, scopolamina, chinina). Vezi *Heroina-bază*.

HEROINA NR. 4 – SIN. Heroină de injectat. Se prezintă sub forma unei pulberi fine, de culoare albă sau crem, conţinând până la 98% clorhidrat de diacetilmorfină. Fiind supusă unei purificări foarte mari la stadiul de fabricaţie, nu conţine, în general, decât puţine impurităţi. Când este însă vândută cu amănuntul, este diluată cu lactoză, cafeină ori cu orice altă substanţă inertă din punct de vedere farmacologic.

HEROINA SINTETICĂ – derivat de Fentanyl întâlnit în consumul ilicit. Mai este denumit şi „Alb de China". Vezi *China White*.

HEROINA-BAZĂ – SIN. Heroina nr. 2. Diacetilmorfina înainte de a fi transformată în clorhidrat şi înainte de adăugarea de aditivi şi diluanţi care intră în compunerea heroinei nr. 3. Heroina-bază este un stadiu al transformării heroinei, un produs solid care poate fi făcut pulbere între degete. Culoarea sa merge de la gri clar la brun închis sau gri închis. Nu este solubilă în apă. În anumite regiuni ale Asiei de Sud-Est este denumită uneori Heroina nr. 2.

HEXAPON – SIN. Opiocalm. Opiotot. Preparat farmaceutic injectabil ce conţine între 1% şi 2% opiu concentrat, cu acţiune analgezică şi sedativă, indicat în suprimarea durerilor puternice.

HIDROCODON – Hidrocodonum (D.C.I.) SIN. Calmodid; Dicodid; Duodid; Hycodon; Procodal; Mercodinone. Opiaceu de sinteză cu proprietăţi antitusive şi analgezice comparabile cu ale codeinei. Se obţine prin prelucrarea mai multor substanţe opiacee naturale: codeina, morfina, tebaina. Derivatul cel mai utilizat este tartratul de hidrocodon, care se administrează sub formă de comprimate şi sirop în combaterea tusei, calmarea durerilor moderate. Dependenţă de tip morfinic, de intensitate redusă şi care se instalează după un consum îndelungat.

HIDROMORFINOL – Hydromorfinolum (D.C.I.) SIN. Hidroxidihidromorfină. Opiaceu de semisinteză cu profil farmacologic asemănător morfinei, fără să prezinte avantaje terapeutice deosebite comparativ cu aceasta sau cu alte opiacee. Practic, hidromorfinolul nu are întrebuinţări medicale, dar poate fi utilizat ca intermediar în semisinteza unor opiacee. Induce dependenţă de tip morfinic relativ uşoară.

HIDROMORFON – Hhydromorphonum (D.C.I.) SIN. Cormophin; Dihidromorfinon; Percoral; Procorman; Scolaudol. Preparat farmaceutic cu A.T. analgezică obţinută prin transformarea morfinei, mult mai puternic decât aceasta şi mult mai toxic. În scop medical se utilizează clorhidratul de hidromorfon, asociat sau nu cu scopolamina sau atropina pentru calmarea durerilor. Dependenţă de tip morfinic, la care simptomele sindromului de abstinenţă sunt accentuate.

HIDROXIPETIDINA – Hydroxypetithidinum (D.C.I.) SIN. Demidone; Hydropetidine; Oxipetidine; Oxydolantin. Opiaceu de sinteză caracterizat prin A.T. şi dependenţă de tip morfinic, asemănătoare celor induse de petidină. Întrucât nu prezintă avantaje deosebite pentru practica medicală, utilizarea sa în acest scop este restrânsă.

HYPNOTICON – băutură somniferică pe bază de opiu, purtată, potrivit tradiţiei mitice greceşti, într-un corn de Hypnos, zeul somnului.

ING – TZU – SU – Sub această denumire a fost introdus, în 973 e.n., opiul în cartea de medicină chineză intitulată *Kai – Pai – Tsao*.

ISOMETADONA – Isomethadonum (D.C.I.) SIN. Isoamidon; Isoadanon. Opiaceu de sinteză care, prin faptul că este foarte apropiat ca structură chimică de metadonă, conduce la dependenţă de tip morfinic asemănătoare acesteia, având şi A.T. similară.

KOKNAR – Denumire tradiţională dată în Kazahstan substanţei obţinute prin strivire, într-un mojar, a capetelor de mac şi a părţii superioare a tijei macului opiaceu uscat, în care regăsim alcaloizii cunoscuţi ai opaceului, cum ar fi: morfina, codeina, papaverina, dionina, narcotina şi chiar heroina; sunt obţinute prin fierberea paielor de mac în acid acetic şi anhidridă. Koknar este utilizat la sărbătorile naţionale, religioase ori la înmormântări sub formă de băuturi, însă poate fi consumat prin masticare ori amestecat cu crupe fierte. Toxicomanii aflaţi în sindrom de sevraj îşi injectează o soluţie de Koknar. Personajele dependente de Koknar sunt numite bunghi.

LACRIMA PAPAVERIS (Lacrima macului opiaceu) – SIN. Latex; Exsudat etc. Secreţie de culoare alb-gălbuie care, în contact cu aerul, se brunifică; este obţinută prin scarificarea capsulelor de mac opiaceu. Vezi *Opiu*.

LAUDANUM – Denumire de origine latină acordată, în secolul al XVI-lea, de medicul Paracelsus unui preparat celebru pe bază de opiu, conceput de el şi a cărui formulă a rămas necunoscută. Mai târziu, denumirea de Laudanum a fost atribuită tincturii de opiu simple sau altor medicamente cu opiu, care au încercat să reproducă formula iniţială.

LEVALLORPHAN – Antagonist al substanţelor opiacee, utilizat ca antidot în intoxicaţiile morfinice. Vezi *Nalorfina*.

LEVOALPHAACETYLMETHADOL – Drog asemănător din punct de vedere chimic metadonei. A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

LEVOMETADONA – Levomethadonum (D.C.I.) SIN. L-polamidon. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

LEVOMETHORPHAN – Derivat semisintetic al opiului, cu A.T. de tip morfinic, analgezică şi antitusivă. Dependenţă de tip morfinic.

LEVOMORAMID – Levomora-midum (D.C.I.) Opiaceu de sinteză caracterizat prin A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.

LEVOPHENACYLMORPHANE – Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi DEP de tip morfinic.

LEVORFANOL – Levorphanolum (D.C.I.) Analgezic de sinteză cu A.T. similară morfinei. Dependenţă de tip morfinic, fără utilizări în practica medicală.

MAINLINING (în limba engleză – drum principal) – Procedeu de administrare a drogului folosit de heroinomani, ce constă în dizolvarea heroinei într-un lichid, care este apoi injectat direct în venă. Mailining dă un efect mai intens şi mai rapid în comparaţie cu ingerarea ori prizarea sau aspirarea vaporilor de heroină. A.

MECONHA – Cannabis.

MECONIDINA – Alcaloid de opiu.

MECONISM – Sinonim desuet pentru Opiofagie; Opiomanie.

METADONA – Methadonum (D.C.I.) SIN. Adanon; Algolysine; Athose; Amidon; Butalgin; Depridol; Disket; Doloheptan; Eptadone; Heptadon; Heptanol; Heptanon; H.E.S.; Ketalgin; Mecordin; Mephanon; Moheptan; Optalgin; Phenadone; Polamidon; Polamivet; Panalgen; Physeptone; Sintalgon; Symaron; Tussal; Westadone. Opiaceu de sinteză utilizat sub formă de clorhidrat de metadonă. A.T. Metadona este un analgezic narcotic cu efecte similare morfinei, dar cu acţiune mult prelungită în timp. Metadona conduce la dependenţă de tip morfinic după administrare repetată. Datorită

faptului că produce dependenţă psihică mai puţin accentuată decât morfina, Metadona este utilizată în curele de dezintoxicare a toxicomanilor care prezintă dependenţă de tip morfinic.

METAZOCINA – Metazocinum (D.C.I.) SIN. Methobenzorphan. Opiaceu de sinteză din seria Morfinomanului cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic, puţin utilizată în practica medicală actuală.

METILDESORFIN – Metyldesorphinum (D.C.I.) SIN. M.K. 57; 6-metil-6-dezoximorfină. Opiaceu de semisinteză, obţinut din morfină A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

METILDIHIDROMORFINĂ – Metyldihidromorphinum (D.C.I.) SIN. 6-metil-7, 7-dihidromorfină. Opiaceu de semisinteză obţinut din morfină A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

METOBROMURA DE MORFINĂ – Morphinum methobromidum (D.C.I.). Opiaceu de sinteză cu acţiune analgezică.

METOPON – Metophonum (D.C.I.) SIN. N-metil dihidromorfină. Opiaceu de semisinteză cu structura chimică apropiată de hidromorfon. A.T. Este un analgezic de trei ori mai puternic decât morfina, dar cu un potenţial dependogen mai moderat.

MIROFIN – Myrophinum (D.C.I.) SIN. Leucodinine; Myricodine; Peronin. Opiaceu de semisinteză obţinut prin esterificarea benzilmorfinei cu acid miristic. A.T. Este un analgezic puternic, utilizat cu precădere în SUA.

MORFERIDINA – Morpheperidinum (D.C.I.) SIN. Morpholinethyl; Morphetidine. Opiaceu de sinteză. A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

MORFINA – Morphinum (D.C.I.) SIN. Acor meconicus; Duromorph; Meconium; Morpheum; Nepenthe; Ospalivina; Principium somniferum. Derivă din clorhidrat de morfină, sulfat de morfină. Opiaceu natural obţinut prin extracţie din opiu, din capete de mac (specia Papaver somniferum) sau din concentratul de capete de mac, cu un conţinut apreciabil de alcaloizi şi substanţe ce însoţesc morfina în produsele naturale. A.T. Morfina este un analgezic puternic, acţiune însoţită şi de efect narcotic.

MORFINA BRUTĂ – se prezintă sub formă de blocuri sau de pudră. În general, aceste blocuri-cărămidă au dimensiunile 5 × 10 × 15 cm şi cântăresc între 120-500 grame şi poartă, în relief, marca „999", dar dimensiunile şi greutatea pot varia, ca de altfel şi culoarea, ce merge de la alb până la brun închis. Fiecare bloc conţine 70-90% clorhidrat de morfină. Când este pură, morfina brută are culoarea albă ori maronie şi o granulaţie fină. Se întâlneşte în această formă după secţionarea blocurilor ori prin sfărâmarea lor, înainte de transformarea morfinei în heroină.

În anumite regiuni din Asia de Sud-Est este denumită Heroina nr. 1.

MORFINA-BAZĂ – Alcaloid extras direct din opiu, cu miros caracteristic acestuia şi seamănă, în general, cu cafeaua măcinată fin, conţinând între 50 şi 70% morfină.

MORFINA – N – OXID – Morfinum (D.C.I.) N – Oxidum. SIN. Genomorphine; N – Oximorphine. Opiaceu de semisinteză obţinut din morfină. A.T. analgezică şi narcotică. Dependenţă de tip morfinic.

MYROPHINE – opiaceu semisintetic, derivat al morfinei, apropiat de codeină în ceea ce priveşte efectele, toleranţa, dependenţa.

N-METHYLMORPHINON – opiaceu cu structură şi efecte apropiate de cele ale morfinei.

NALORFINA – Nalorphinum (D.C.I.) SIN. N – allynormanphine; Anarcon; Nalorphine; Lethdrone; Nalline; Norfin. Substanţă antagonistă cu proprietăţi morfinice, folosită atât în terapeutică, drept antidot specific în cazul intoxicaţiilor acute la supradozările cu opiacee, cât şi în diagnosticarea dependenţei de tip morfinic.

NALOXONE – antagonist al opiaceelor, utilizat ca antidot în intoxicaţii cu opiacee.

NARCEINA – alcaloid al opiului, fără utilizări medicale şi fără interes toxicomagen.

NARCOTINA – SIN. Nectadom; Noscapin; Tusan. Este un alcaloid al opiului cu structură izochinolică, înrudit cu papaverina. Spre deosebire de morfină, nu creează dependenţă sau toleranţă.

NARCOTOLINA – alcaloid de opiu.

NEPENTHES – în mitologia greacă, băutură magică folosită ca remediu împotriva durerilor şi necazurilor. După efectele sale, specialiştii consideră că este un preparat obţinut din opiu. Nepenthes era utilizată în scop amnezin.

NICOCODIN – Nicocodinum (D.C.I.) SIN. Lyopect; 6 nicotinil-codeină. Opiaceu de semisinteză obţinut din codeină. A.T. antitusivă. Dependenţă de tip morfinic asemănătoare codeinei.

NICODICODIN – Nicodicodinum (D.C.I.) SIN. N.D.H.C. 6 nicotinildihidrocodeină. Opiaceu de semisinteză din categoria antitusivelor, cu efect terapeutic comparabil cu al codeinei, fără a prezenta avantaje deosebite comparativ cu aceasta sau cu alte antitusive consacrate.

NICOMORFINA – Nicomorphinum (D.C.I.) SIN. 3,6-dinicinil-morfină; Nicophin; Gewalan; Vendal. Opiaceu de semisinteză cu A.T. analgezică şi narcotică. Dependenţă de tip morfinic.

NORACYMETADOL – Noracymethadolum (D.C.I.) SIN. Lily 30109; N.I.H. 7667. Derivat din clorhidrat de noracymetadol. Opiaceu de sinteză. A.T. analgezică. Dependenţă de tip morfinic.

NORLEVORFANOL – Norlevorphanolum (D.C.I.) SIN. 3-hidromorfinum. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi dependenţă de tip morfinic.

NORLOBELANIDINA – Vezi *Lobelia*.

NORMETADONA – Normethadonum (D.C.I.) SIN. Phenyldimazone; Ticarda. Opiaceu de sinteză, A.T. analgezică cu acţiune puternică, asemănătoare metadonei, cu care se înrudeşte chimic.

NORMORFINA – Normorphinum (D.C.I.) SIN. Demetilmorfina; N-demethylmorphinum. Opiaceu de semisinteză cu proprietăţi analgezice, având utilizări restrânse în practica medicală, dar folosit la obţinerea nalorfinei. Are potenţial dependogen de tip morfinic.

NORPIPANON – Norpipanonum (D.C.I.) SIN. Orfenso. Analgezic narcotic cu acţiune şi dependenţă comparabile cu ale morfinei.

NOSCAPINA – SIN. Noscapinum; Noscapine; Narcotin; Tusan. Alcaloid natural ce intră în compoziţia opioidului, înrudit, din punct de vedere chimic, cu papaverina. A.T. antitusivă cu efect asemănător codeinei, fără a prezenta însă proprietăţi dependogene.

OPIU – SIN. Opiu este latexul uscat, exsudat în exterior după incizarea capsulelor necoapte ce aparţin speciei de mac Papaver somniferum. Înainte de maturizarea completă, la 8-10 zile de la căderea petalelor, capsulele de mac se incizează după-amiaza şi seara. În contact cu aerul, latexul alb ce apare pe suprafaţa capsulelor sub formă de picături se brunifică şi se întăreşte. Picăturile de opiu se recoltează a doua zi, se usucă la umbră timp de mai multe zile, după care se aglomerează în bucăţi mai mari. În final se obţine opiul brut sau opiul propriu-zis, care se comercializează sub formă de bucăţi, turte, chifle, batoane rotunde sau conice. Au culoare brună, miros caracteristic, gust amar şi cântăresc între 0,50 şi 3 kg. Uneori, la suprafaţă sau în interior se observă seminţe ori fragmente de opiu.

Compoziţia chimică a opiului constă într-un conţinut de 20-25% alcaloizi, restul fiind format din gume, zaharuri, săruri minerale, acizi organici etc. Principalii alcaloizi şi proporţia în care se găsesc sunt:

- Morfina 10-14%
- Narcotina 4-8%

- Tebaina 0,2-0,4%
- Codeina 2-4%
- Narceina 0,2%.

Din punct de vedere chimic, aparţin celor două clase:

a) alcaloizi cu nucleu morfinic: morfina, codeina, tebaina;
b) alcaloizi cu nucleu izochinolic: papaverina, narcotina, narceina, fără efect asupra SNC. Prezintă acţiune spasmolitică şi nu dau dependenţă. Întrebuinţările opiului sunt, în principal, două: medicale şi industriale.

În scop medical nu se utilizează direct sub forma în care este recoltat, ci după ce, în prealabil, este transformat în opiu medicinal, cu un conţinut standardizat de alcaloizi, în special în morfină. De asemenea, poate fi utilizat pentru prepararea de: opiu pulbere; extract uscat de opiu; opiu concentrat. În industria farmaceutică, opiul constituie una dintre sursele din care se obţin Morfina, Papaverina, Narcotina ca produse principale, iar ca subproduse – Tebaina şi Codeina. Toţi aceşti alcaloizi constituie, la rândul lor, materii prime importante în prepararea altor opiacee (de semisinteză).

OPIU BRUT – este produsul obţinut direct prin incizarea capsulelor de mac, care în contact cu aerul capătă o tentă brună, aproape neagră şi care nu a suferit nici un fel de prelucrare. Vezi *Opiu*.

OPIU CONCENTRAT – Extractum concentratum opii (D.C.I.) SIN. Omnapon; Opialum; Opiu total; Pantopon; Papaveratum. Opiaceu obţinut prin tratarea opiului în scopul obţinerii unui concentrat avansat de alcaloizi. Este un preparat farmaceutic standardizat, care conţine 48-50% morfină, 2,5-7% sub formă de săruri ale acidului clorhidric. A.T. similară opiului. Este administrat sub formă de caşete, comprimate, tincturi sau injectabil. Dependenţă de tip morfinic.

OXICODON – Oxycodonum (D.C.I.) SIN. Bionine; Boncodal; Cardanon; Codeinon; Dihydrone; Dihydroxycodeinone; Dinarcon; Dolorin; Eqhimorphine Escophedal; Eubine; Ecodal; Eudin; Eumorphal; Hydrocodal; Hydrolaudin; Medicodal; Narcosin: Nargenol; Nargevet; Nucodan; Oxykon; Oxykodal; Pancodine; Panconone; Pavinal. Opiaceu de semisinteză care se obţine prin mai multe metode din tebaină. Are acţiune analgezică superioară codeinei, apropiată de a morfinei, fiind şi un antitusiv eficient. Induce dependenţă de tip morfinic, dar care se dezvoltă numai la administrări îndelungate şi doze crescute.

OXIMORFON – SIN. Dihydroxymorfine; 1,4 – hyproxydihidromorfinonă; Oxidimorphone; Numorphan. Derivat din Clorhidrat de oximorfon. A.T. analgezică şi narcotică. În condiţii echivalente, acţiunea sa este de 10 ori mai puternică decât a morfinei. Se administrează injectabil, în medicaţia preoperatorie, ca suport al analgeziei sau ca antialgic în dureri severe.
Dependenţă de tip morfinic, cu un potenţial asemănător morfinei.

OXINARCOTINA – alcaloid de opiu.

PANACEA LAUDANUM – preparat pe bază de opiu, recomandat de renumitul alchimist Paracelsus ca remediu universal. Vezi *Laudanum*.

PAPAVER BRACTEATUM – specie de mac opiaceu, originară din Iran, care nu conţine ca alcaloid decât tebaina, deci din care nu se poate obţine opiu. O.M.S. recomandă guvernelor ţărilor membre să procedeze la stârpirea speciei Papaver somniferum şi să utilizeze, în scopul obţinerii de remedii terapeutice opiacee, plantele din specia Papaver bracteatum.

Scanned with OKEN Scanner

PAREGORICUL LAFRAN – preparat analgezic şi sedativ pe bază de opiu, utilizat în mod tradiţional în terapeutică.

PENTAZOCINE – opiaceu sintetic utilizat ca anestezic. Are avantajul de a nu induce cu uşurinţă dependenţă fizică şi psihică.

PETIDINA – Pethidinum (D.C.I.) SIN. Meperidine ; Algel ; Alodon ; Dolantin ; Dotestine ; Dolenul ; Denverol ; Dolosal ; Endolan ; Dispadol ; Dolvanol ; Dolomeurin Central Gin ; Dolofensin ; Mefadina ; mPantogina ; Spasmedal ; Spasmolin ; Mophadine ; Lydol ; Lidol ; Synaladine. Opiaceu de sinteză. A.T. analgezică şi narcotică, cu acţiune similară morfinei, ce se instalează rapid, dar efectul său este de durată mai scurtă. Este unul dintre drogurile cel mai larg folosite pe plan medical. Dependenţă de tip morfinic, comparativă cu a morfinei.

PIMINODIN – Piminodinum (D.C.I.) SIN. Alvodine ; Anopirine ; Cimadon ; N.I.H. 7590 ; Piminodine ; W.I.N. 14098. Opiaceu de sinteză cu A.T. analgezică şi narcotică, conduce la dependenţă de tip morfinic.

PREPARATE OPIACEE – Produse obţinute din opiu. La ora actuală sunt cunoscute 24 de preparate opiacee, al căror conţinut în morfină variază după cum urmează :

- pudră de opiu – 10%
- extract de opiu – 20%
- extract total de opiu – 50%
- tinctură de opiu – 1%
- sirop de opiu – 0,05%
- sirop dicodid – 0,01%
- laudanum de Ransseau – 2,5%
- picături negre englezeşti – 5%
- elixir paregoric – 0,05%
- pudră de Dover – 1%
- teriaca – 0,12% etc.

PRZEMKO – varietate de mac opiaceu cu un conţinut de morfină de 0,006%, având culoarea albastră, cultivat pe scară largă în Polonia. Din acesta se obţine ilegal o heroină denumită Kampot.

PULBERE DE OPIU – pulbere de culoare brună, cu miros caracteristic, ce conţine 10% morfină, folosită în medicină ca hipnotic şi analgezic. Vezi *Preparate opiacee*.

PULBERE DE OPIU ŞI EPECA – Pulvis opii et Ipecacuanhae. SIN. Dover ; Pulbere Dover. Amestec de rădăcină ipeca (Radix Ipecacuanhae), opiu pulbere şi lactoză cu un conţinut de 1% morfină. A.T. de calmare a tusei. Dependenţă de tip morfinic, când este consumată în cantităţi exagerate. Vezi *Preparate opiacee*.

Bibliografie selectivă

1. Bell, M.D.D., Mishra, P., Weldon, B.D. – „Buccal morphine : A new route for analgesia ?", *Lancet*, 1985, 1, p. 71.
2. Bjorkmann, S., Redke, F. – „Influence of Escherichia coli endotoxin on the pharmacokinetics and respiratory depressant effect of alfentanil in rabbits", *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85 (7), pp. 680-684.
3. Bruera, E., Brenneis, C., Michaud, M. – „Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain", *J. NCI*, 1988, 80, p. 1152.

10.2. Analgezicele neopioide

10.2.1. Analgezice neopioide – Clasificări: o evaluare critică

Parcurgând manualele de farmacologie din ultimii 20 de ani, am fost surprinşi de sărăcia criteriilor de clasificare a acestor derivaţi. Majoritatea autorilor preferă clasificări pe criterii chimice adesea simplificatoare (de exemplu, Katzung, 1990, le împarte în aspirină şi „celelalte mai noi"). Deosebită este clasificarea prezentă în tratatul Smith-Reynard (1992), care ia drept criteriu inhibarea sintezei de PG, precum şi ultimele încercări de a clasifica aceste substanţe în funcţie de acţiunea lor asupra COX_1 sau/şi COX_2. Nici această din urmă clasificare nu este perfectă, deoarece sunt substanţe care se regăsesc în ambele grupe. În privinţa clasificărilor pe baze chimice, ele nu au decât meritul, în opinia autorului, de a arăta varietatea structurilor care pot determina efecte analgetice.

O clasificare complexă pe baza mecanismelor de acţiune rămâne un deziderat. Până atunci, nu putem să nu remarcăm presiunea mare exercitată de industria producătoare de numeroase astfel de medicamente asupra corpului medical şi a publicului larg prin toate mijloacele (inclusiv mass-media), fapt generator de confuzie şi de dificultate în alegerea unui analgezic din această categorie, mai ales că acestea se vând fără prescripţie medicală. De aceea, considerăm că informaţiile oferite în acest capitol ar putea fi de folos medicilor care doresc să se orienteze în această „junglă" a analgezicelor neopioide. Privitor la doze, recomandăm confruntarea mai multor surse de informare pentru evitarea eventualelor inadvertenţe.

Clasificarea analgezicelor neopioide după structura chimică

1. **Derivaţi salicilici**: acid acetilsalicilic, salicilat de sodiu, salsalat, diflunisal, sulfasalazină, olsalazină.
2. **Derivaţi de p-aminofenol**: acetaminofen, fenacetină.
3. **Derivaţi indolici şi indandenacetici**: indometacin, sulindac, etodolac.
4. **Acizi eteroacrilacetici**: tolmetin, diclofenac, kotorolac.
5. **Acizi arilpropionici**: ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oxaprozin.
6. **Acizi antranilici**: acid mefenamic, acid meclofenamic, acid flufenamic, acid niflumic, diclofenac.
7. **Acizi enolici**: oxicami, piroxicam, tenoxicam, pirazolidindione (fenilbutazonă), dipyrone (noraminofenazonă), oxifentatrazonă.
8. **Alkanone**: nabumetonă.

Clasificarea prezentată – o încercare de a pune de acord mai multe date provenite din surse biografice europene şi americane – este de fapt o înşiruire de grupe chimice şi de agenţi farmacologici, dintre care unii sunt prezenţi pe unele pieţe, în timp ce în alte ţări au fost scoşi din uz sau nu au fost acceptaţi (vezi cazul dipyronei, în SUA).

Alţi agenţi cu mecanisme diferite (antagonişti ai leukotrienelor, docibenone, zileuton, docebenona, tenidap) sunt mai degrabă antiinflamatoare decât analgezice.

Clasificarea analgezicelor neopioide este dificilă, cuprinzând numeroase grupe chimice şi mai puţine criterii practice. De aceea, unii autori vorbesc doar de substanţe predominant

analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii nesteroidale (AINS), ultimele având calităţi antireumatice mai nete. Deoarece farmacocinetica lor este mai puţin cunoscută, deşi cunoşterea acestor date poate evita deseori eşecuri terapeutice, am considerat utilă o trecere în revistă a acesteia.

După cum recent sublinia K.D. Rainsford (19):

„Atât timp cât nu există încă analgezicul ideal, se desprind importante concluzii din studiile deja efectuate asupra analgeticelor existente, şi anume AINS. Este acceptată axioma potrivit căreia, în scopul obţinerii analgeziei scontate, un drog trebuie să acţioneze la locul dureros un timp suficient.

AINS controlează durerea prin acţiune la cel puţin trei niveluri diferite:

- *nervii periferici;*
- *cornul dorsal medular, realizând astfel modularea transmiterii durerii la nivel central, inhibând în acelaşi timp efectul cox2, enzimă ce influenţează sinteza PGs şi a oncogenei c-fos;*
- *căile serotoninergice.*

În alinarea durerii acute sunt eficiente medicamentele cu un debut rapid al acţiunii (de exemplu, forme medicamentoase cu administrare po imediat absorbite, precum şi cele administrate la nivel topic) şi cu un T1/2 plasmatic redus (3-5 h). AINS administrate topic, prin care se realizează menţinerea timp îndelungat a medicamentului la nivelul ţesuturilor inflamate (incluzând aici şi pe cele cu T1/2 ridicat) au de asemenea avantaje particulare.

În ceea ce priveşte durerea cronică, T1/2 al medicamentelor administrate po trebuie optimizat în cazul administrării în doză unică zilnică, pentru a reduce variaţiile plasmatice extreme şi a preveni, de asemenea, acumularea medicamentului mai ales la vârstnici cu funcţia renală alterată".

Bibliografie

1. Allain, P. – *Les medicaments*, Estem, Paris, 1996.
2. Katzung, Bertram G. – *Basic and Clinical Pharmacology*, ed. a 7-a, Bertram G. Katzung, Appleton & Large, Stamford, 1998.
3. Crossland, J. – *Levi's Pharmacology*, ed. a 5-a, Churchill Livingstone, London, 1980.
4. Dobrescu, D. – *Farmacoterapie*, Editura Medicală, Bucureşti, 1981.
5. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Terapeutics*, IXth ed., J.G. Hardman *et al.* (eds), McGraw-Hill, New York, 1996.
6. Hriscu, A., Pavelescu, M.D.G. – *Farmacologia sistemului nervos*, UMF „Gr.T. Popa", Iaşi, 1998.
7. Laurence, D.R., Bennet, P.N. – *Clinical Pharmacology*, ed. a 7-a, Churchill Livingstone, London, 1992.
8. Rang, H.P., Dale, Ritter, J.M. – *Pharmacology*, ed. a 3-a, Churchill Livingstone, London, 1995.
9. Rogers, H.J., Spector, R.G., Trounce, J.R. – *A Textbook of Pharmacology*, An HBJ International Edition W.B. Saunders, Philadephia, 1992.
11. Stroescu, V. – *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, Bucureşti, 1998.
12. Wilson, B.A., Shannon, M.T., Stang, C.L. – *Nurses Drug Guide*, Appleton & Large, Stamford, 1998.

Scanned with OKEN Scanner

10.2.2. Farmacocinetica analgezicelor neopioide

10.2.2.1. Aspirina şi derivaţii salicilaţi

Absorbţia: Administraţi pe cale orală, salicilaţii se absorb rapid, parţial la nivel gastric, dar mai ales la nivelul mucoasei intestinului subţire. Rata de absorbţie este dependentă de multipli factori, în special de viteza de dezintegrare şi de coeficientul de solubilitate al formei medicamentoase (în cazul în care medicamentul se administrează po, sub formă de tablete), de pH-ul suprafeţelor mucoase şi de timpul de evacuare gastrică.

Aspirina ingerată este în majoritate absorbită ca atare, doar o mică parte pătrunde în circulaţia sistemică sub formă de acid salicilic, în urma hidrolizei de către esterazele mucoasei gastrointestinale şi hepatice. Absorbţia salicilaţilor survine prin difuzia pasivă la nivelul mucoaselor digestive, fie a acidului salicilic nedisociat, fie a acidului acetilsalicilic, funcţie de pH-ul gastric. Nu există diferenţe semnificative între ratele de absorbţie ale salicilatului de sodiu, aspirinei şi ale altor numeroase preparate tamponate ale salicilaţilor. Prezenţa alimentelor retardează absorbţia acestor derivate.

Absorbţia salicilaţilor la nivelul mucoasei rectale este mai lentă şi mai puţin completă, comparativ cu cea pe cale orală; de aceea, administrarea pe această cale nu este de recomandat în situaţiile care necesită realizarea de concentraţii plasmatice mari de medicament.

Acidul salicilic, condiţionat sub formă de linimente şi unguente, se absoarbe rapid prin pielea intactă şi există pericolul intoxicării acute, în urma aplicării pe suprafeţe cutanate mari. Metil-salicilatul este, de asemenea, rapid absorbit în urma aplicării percutane; pe cale internă, metil-salicilatul se absoarbe după un timp mai îndelungat şi de aceea este foarte util şi chiar se impune lavajul gastric şi în cazurile de intoxicaţie descoperite într-un stadiu avansat.

Distribuţia: Consecutiv absorbţiei, salicilaţii se distribuie în majoritatea ţesuturilor şi fluidelor transcelulare, printr-un proces de asemenea pasiv, dependent de pH. Salicilatul este activ transportat de către un sistem saturabil, de capacitate redusă, de-a lungul plexurilor coroidiene. Traversează cu uşurinţă bariera hemato-placentară.

Volumele de distribuţie ale dozelor terapeutice uzuale de aspirină şi salicilat de sodiu, în cazul indivizilor normali, au o medie de 170 ml/kgc; la doze terapeutice maxime, acest volum creşte la 500 ml/kgc din cauza saturării situsurilor de legare de pe proteinele plasmatice. Concentraţii decelabile plasmatic apar la mai puţin de 30 de minute de la administrare, concentraţia maximă fiind atinsă după aproximativ 2 ore, scăzând ulterior în mod gradat. Aspirina poate fi detectată în plasmă doar pentru o scurtă perioadă de timp, deoarece este rapid hidrolizată în plasmă, ficat şi eritrocite; de exemplu, la 30 de minute după administrarea unei doze de 0,65 g, doar 27% din concentraţia plasmatică totală de salicilat mai este în formă acetilată. Ca urmare, concentraţiile plasmatice ale aspirinei sunt întotdeauna joase şi rareori depăşesc 20 μg/ml la dozele terapeutice obişnuite. Metil-salicilatul este de asemenea hidrolizat la acid salicilic, în special la nivel hepatic.

În proporţie de 80-90%, salicilatul este legat de proteinele plasmatice, în mod special de albumină; acest procent se reduce pe măsură ce concentraţiile plasmatice cresc. În plus, hipoalbuminemia, care apare de pildă în artrita reumatoidă, se asociază cu o creştere a procentului de salicilat liber plasmatic.

La nivelul situsurilor de legare de pe proteinele plasmatice, salicilatul intră în competiţie cu numeroşi alţi compuşi, de pildă: T4, T3, penicilina, fenitoinul, sulfinpirazona, bilirubina, acidul uric, precum şi alte AINS, ca naproxenul. În asemenea situaţii, aspirina se cuplează cu proteinele plasmatice într-o cantitate mult redusă; cu toate acestea, acetilează albumina

plasmatică *in vivo*, în urma reacţiei cu gruparea aminică a lizinei ; această acetilare poate modifica legarea medicamentelor de albumină. Hormonii, ADN-ul şi Hb, precum şi alte proteine, sunt de asemenea acetilate.

Metabolism şi excreţie : Metabolizarea salicilaţilor are loc în numeroase ţesuturi, dar mai ales la nivel hepatic, în reticulul endoplasmatic şi mitocondrii. Principalii trei metaboliţi ai salicilatului sunt acidul saliciluric (conjugat cu glicina), glucuronidul eteric sau fenolic şi glucuronidul esteric sau acilat. O mică fracţiune este oxidată la acidul gentizinic (acid 2,5-dihidroxibenzoic) şi la acizii 2,3-dihidroxibenzoic şi 2,3,5-trihidroxibenzoic ; se formează în cantităţi foarte mici şi acid gentizuric, şi un compus conjugat cu glicina al acidului gentizinic.

Salicilaţii se excretă urinar sub formă de acid salicilic liber (10%), acid saliciluric (75%), glucuronid fenolic (10%), glucuronid acilat (5%) şi acid gentizinic (<1%). Totuşi, proporţia de salicilat liber excretată nu este fixă, depinzând atât de doză (eliminarea se desfăşoară conform unei cinetici de ordinul zero, în cazul dozelor foarte mari), cât şi de pH-ul urinar. Astfel, în urina alcalină, mai mult de 30% din cantitatea ingerată se elimină sub formă de salicilat liber, în timp ce în urina acidă se elimină sub această formă doar maxim 2% din cantitatea totală ingerată. Diflunisalul, un derivat al acidului salicilic, este eliminat renal sub formă de compuşi glucuronici şi, în cantităţi reduse, trece şi în laptele matern (4).

T1/2 plasmatic pentru aspirină este de 15 minute ; pentru salicilat, 2-3 ore (la doze mici) şi aproape 12 ore (la doze antiinflamatoare uzuale). T1/2 al diflunisalului este de 8-12 ore. T1/2 al salicilatului poate ajunge la 15-30 de ore la doze terapeutice mari sau în dozele toxice. Astfel, creşterea relativ redusă a dozelor se poate solda cu o creştere disproporţionată a nivelurilor plasmatice ale salicilatului. Această eliminare dependentă de doză este rezultatul capacităţii limitate a ficatului de a forma acid saliciluric şi glucuronid-fenolic şi, ca urmare, o cantitate mai mare de medicament este excretată sub formă nemetabolizată. Aspirina este unul dintre AINS pentru care determinarea nivelurilor plasmatice poate reprezenta un mijloc de a monitoriza terapia şi toxicitatea.

Concentraţia plasmatică a salicilatului este crescută în situaţiile caracterizate prin scăderea ratei filtrării glomerulare sau a secreţiei la nivelul tubului proximal (de exemplu, în afecţiunile renale sau în prezenţa inhibitorilor sistemului de transport renal, probenecidul). Modificările pH-ului urinar au efecte semnificative asupra excreţiei salicilatului ; de exemplu, clearance-ul salicilatului este de aproximativ 4 ori mai mare la pH=8 decât la un pH sanguin de 6. Nivelurile crescute ale fluxului urinar scad reabsorbţia tubulară, în timp ce în oligurie are loc fenomenul invers.

Conjugaţii acidului salicilic cu glicina şi cu acidul glucuronic nu difuzează cu uşurinţă în sens invers de-a lungul celulelor tubulare renale. Excreţia lor, din această cauză, are loc atât prin filtrare glomerulară, cât şi prin secreţie tubulară proximală, independent de pH (7).

10.2.2.2. Derivaţi de paraaminofenol (acetaminophen)

Acetaminophenul se absoarbe rapid şi aproape complet din tractul gastrointestinal.

Concentraţia plasmatică atinge un nivel maxim după 30-60 minute de la administrare, iar T1/2 plasmatic este de cca 2 ore, la doze terapeutice. Se distribuie relativ uniform la nivelul majorităţii fluidelor organismului, traversează bariera hemato-placentară. Legarea de proteinele plasmatice este variabilă, doar 20-50% fiind complexat proteic, în cazul intoxicaţiei acute (7).

Este metabolizat prin conjugare hepatică cu acidul glucuronic (60%), acidul sulfuric (35%) sau cisteină (3%) ; cantităţi reduse de metaboliţi hidroxilaţi şi deacetilaţi au fost de asemenea detectate urinar. Copiii au un aparat enzimatic imatur, motiv pentru care glucuronidarea este mai lentă şi incompletă.

Scanned with OKEN Scanner

O proporţie redusă de acetaminophen este supusă, în cadrul primei faze de metabolizare, N-hidroxilării mediate de citocromii p450 2E1, 3A4, 1A2 şi 2C9, pentru a forma, în diferite proporţii, N-acetil-p-benzoquinone-imine, un intermediar foarte reactiv, responsabil de efectele hepatotoxic şi nefrotoxic al acetaminophenului (17). Acest metabolit reacţionează în mod normal, în cursul celei de a doua faze, cu grupările -SH ale glutationului, aceasta reprezentând reacţia de detoxifiere (3). Dar, consecinţă a ingestiei de cantităţi foarte mari de acetaminophen, metabolitul este sintetizat în cantităţi suficiente pentru a epuiza rezervele hepatice de glutation; în aceste condiţii, are loc reacţia cu grupările -SH ale proteinelor hepatice, având ca rezultat necroza hepatică, probabil datorită acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării de endonuclează dependentă de Ca^{2+} şi fragmentării ADN-ului.

Recent, a fost descoperit un regioisomer, 3-hidroxiacetanilid, care nu determină producerea necrozei hepatice la animalele de experienţă (chiar consecutiv administrării în doze crescute), deşi se stabileşte o legătură de tip covalent între metabolitul reactiv al acestei substanţe şi proteinele hepatice, la fel ca şi în cazul acetaminophenului. Explicaţia fenomenului constă, se pare, în faptul că acest isomer are capacitatea de a inactiva, la nivel microsomal hepatic, citocromul p450 2E1, inhibând în acest mod legarea la alte proteine tisulare şi obţinerea tabloului clinic al necrozei hepatice (8).

După administrarea de doze terapeutice, 90-100% din medicament se poate regăsi în urină, sub formă de metaboliţi inactivi, în intervalul a 24 de ore. Se excretă şi în laptele matern.

10.2.2.3. Derivaţi indolici (indometacinul, sulindacul, tolmetinul)

Administraţi pe cale internă, sunt aproape complet şi rapid absorbiţi de la nivelul mucoasei intestinului subţire şi al mucoasei rectale. Nivelurile maxime plasmatice sunt atinse după cca 2 ore de la administrarea pe stomacul gol, alimentele putând retarda absorbţia, în cazul administrării postprandiale (1).

Derivaţii indolici se găsesc în plasmă, în cea mai mare parte (99%), cuplaţi cu proteinele plasmatice. Metabolizarea acestor compuşi are loc la nivel hepatic. Indometacinul este biotransfomat în metaboliţi inactivi, prin O-demetilare (50%), conjugare cu acid glucuronic (10%) şi N-deacilare (7). Sulindacul este metabolizat prin oxidare la sulfan şi reducere la un derivat sulfidic (acesta fiind ultimul metabolit activ, cu potenţial hepatotoxic) (24), respectiv glucuronoconjugare.

Metaboliţii, precum şi cantităţi reduse de drog nemetabolizat, sunt eliminaţi renal (50-60%), biliar (parcurg circuitul enterohepatic) şi prin fecale (cca 33%) (1).

T1/2 plasmatic este variabil, datorită în parte circuitului hepato-enterohepatic, fiind în medie de cca 4 ore, în cazul indometacinului, 7 ore în cazul etodolacului, 1,5 ore pentru tolmetin şi 18 ore pentru sulindac (7).

10.2.2.4. Derivaţi de acid piranocarboxilic (etodolac)

Recunoscut de o serie de studii ca realizând o inhibiţie mai redusă a sintezei prostaglandinelor din mucoasa gastrică, etodolacul se absoarbe rapid de la nivel digestiv, atingând concentraţii maxime plasmatice după 1 oră de la administrare. Are un T1/2 de 7 ore; legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie de peste 99%. Excreţia metaboliţilor se face în cea mai mare parte pe cale renală (1).

10.2.2.5. Derivaţi antranilici (fenamaţi)

Sunt AINS, derivaţi ai acidului N-fenilantranilic.

Concentraţiile maxime plasmatice sunt atinse în timp de 0,5-2 ore de la administrarea *per os* a unei doze de meclofenamat şi la 2-4 ore, în cazul acidului mefenamic. Au T1/2 diferiţi (între 2 şi 4 ore). Realizează o legare de proteinele plasmatice în proporţie de >99% (1).

La om, cca 50% din doza de meclofenamat administrată se elimină pe cale renală, ca derivat 3-hidroximetilic, derivat 3-carboxilic şi conjugaţii acestora. În cazul acidului mefenamic, doar 6% se excretă urinar (1). Atât în cazul meclofenamatului, cât şi pentru acidul mefenamic, cca 20% se elimină prin fecale, în principal sub forma derivaţilor 3-carboxilici (7).

10.2.2.6. Derivaţi de aril (tolmetin, ketorolac, diclofenac)

Sunt rapid şi aproape complet absorbiţi după administrare orală. Administrarea o dată cu alimentele încetineşte doar viteza de absorbţie, fără a avea efect asupra cantităţii absorbite. Nivelurile sanguine maxime sunt atinse după 30-60 de minute de la administrare. Aproximativ 90%-99% circulă sub formă de complexe proteice, iar T1/2 plasmatic este de cca 5 ore, pentru tolmetin şi ketorolac (2), şi 1-2 ore în cazul diclofenacului. Aceşti compuşi se acumulează în fluidul sinovial, ceea ce poate explica durata efectului terapeutic, considerabil mai mare decât T1/2.

Sunt în mare parte metabolizaţi hepatic, în special prin conjugare. Diclofenacul prezintă un substanţial „efect al primului pasaj", astfel că doar 50% din cantitatea administrată ajunge în circulaţia sistemică. Excreţia renală este responsabilă pentru cea mai mare parte din cantităţile eliminate, rata eliminării fiind diminuată la pacienţii vârstnici şi cei cu insuficienţă renală. Aproximativ 35% din cantitatea de metaboliţi ai diclofenacului este eliminată la nivel biliar (7, 18).

10.2.2.7. Derivaţi ai acidului propionic (ibuprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprozin)

Actualmente, se consideră că aceşti derivaţi sunt printre cele mai active medicamente analgezice, dintre AINS ; aceasta se datorează în parte şi faptului că, la fel ca diclofenacul, aceştia blochează nu doar ciclooxigenaza, dar şi lipooxigenaza, ceea ce conduce la inhibarea sintezei de leucotriene, importanţi mediatori ai durerii (mai ales LTB_4) (1). Administraţi pe cale internă, se absorb rapid şi complet, excepţie făcând fenoprofenul, care se absoarbe în proporţie de 85%. Prezenţa alimentelor reduce viteza de absorbţie, fără a avea însă efecte considerabile asupra cantităţilor absorbite. Doar în acelaşi caz, al fenoprofenului, sunt diminuate nivelurile sanguine maxim atinse. Nu s-a semnalat vreo influenţă asupra ratei de absorbţie în cazul administrării concomitente de antacide. De asemenea, naproxenul administrat sub formă de sare sodică sau concomitent cu bicarbonatul de sodiu este absorbit în proporţie mai mare, în timp ce oxidul de magneziu şi hidroxidul de aluminiu diminuează procesul de absorbţie a acestui drog. Pentru majoritatea acestor produşi, nivelurile sanguine maxime sunt atinse după 1 oră (pentru Ketoprofen, Ibuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen) şi respectiv 4 ore (pentru Naproxen şi Oxaprozin) de la administrarea *per os*.

În cazul ibuprofenului şi naproxenului, este valabilă şi eficientă şi administrarea la nivelul mucoasei intrarectale, deşi viteza de absorbţie este evident mai redusă. De asemenea, flurbiprofenul, aflat în studiu pentru tratamentul leziunilor ţesutului moale, se administrează în acest scop sub formă de patch transcutanat (20).

Scanned with OKEN Scanner

Metabolizarea acestor medicamente are loc la nivel hepatic, în cea mai mare parte printr-un proces de hidroxilare (9) (are loc la nivel microsomal, responsabili fiind CYP2C9 şi CYP2C8) sau glucuronoconjugare. La nivel sanguin, se regăsesc în concentraţii mari (99%) sub formă legată de albumine. Se acumulează în cantităţi crescute în sinovială, în timp ce nivelurile plasmatice se diminuează. Experienţele efectuate pe animale de laborator arată că ibuprofenul şi metaboliţii traversează cu uşurinţă bariera hemato-placentară (7).

Timpii de înjumătăţire ai compuşilor făcând parte din această clasă de AINS sunt foarte variabili, cuprinşi între cca 2 ore (în cazul ibuprofenului, fenoprofenului, ketoprofenului), 6 ore pentru flurbiprofen, 12-14 ore în cazul naproxenului şi 40-50 de ore pentru oxaprozin (21). Evident, aceste valori cresc la vârstnici şi pacienţi aflaţi într-un stadiu de insuficienţă renală.

Excreţia este în principal renală şi cât mai completă, în cea mai mare parte sub formă de compuşi conjugaţi cu acidul glucuronic. Oxaprozinul se elimină pe cale renală în proporţie mai redusă (55%), 35% fiind eliminat prin fecale (1). Ketoprofenul se elimină şi pe cale biliară, în proporţie de 25% (1). Naproxenul se elimină în cantităţi reduse şi în laptele matern.

Derivaţii acidului propionic sunt izomeri optici sau enantiomeri, formând amestecuri racemice. Această proprietate, datorată existenţei în molecula compuşilor propionici a unui atom de carbon asimetric în poziţia alfa a grupării carboxilice, o întâlnim şi la alte grupe de AINS, precum derivaţii pirazolonici (Bumadizone) sau indolici (Etodolac, Sulindac).

Cu excepţia naproxenului, ceilalţi reprezentanţi propionici se comercializează sub forma compuşilor racemici. Pe de altă parte, s-a sugerat că această proprietate poate explica până la un punct variaţiile interindividuale ale răspunsurilor benefice şi adverse la AINS: activitatea antinociceptivă a enantiomerului R, posibilul rol al acestui enantiomer în inducerea toxicităţii gastrointestinale a amestecurilor racemice, existenţa metaboliţilor cu potenţial imunogenic (în cazul amestecurilor racemice), capacitatea pe care o au aceste amestecuri de a afecta cinetica altor droguri (5).

Farmacocinetica celor doi enantiomeri diferă, cu atât mai mult cu cât interacţionează cu alte molecule chiralice prezente în organism.

În ceea ce priveşte absorbţia, s-a demonstrat că timpul necesar atingerii concentraţiei plasmatice maxime este similar pentru cei doi izomeri, în cazul ibuprofenului, fenoprofenului şi ketoprofenului, atât la sănătoşi, cât şi la pacienţi artritici, indiferent de vârstă. C_{max} însă este identic numai pentru ketoprofen şi flurbiprofen, la pacienţi artritici, după administrarea de doze multiple, şi este mai mare pentru forma S, în cazul ibuprofenului, fenoprofenului şi idoprofenului; de asemenea, este mai mare pentru forma R, în cazul unic al ketoprofenului administrat într-o singură doză, la artritici, indiferent de vârsta pacientului (6).

La nivelul situsurilor de cuplare pe proteinele plasmatice există o concurenţă între cei doi enantiomeri ai fiecăruia dintre derivaţii propionici (10, 13, 14). De exemplu, în cazul ibuprofenului, fracţia S(+) circulă într-o proporţie mai mare sub formă liberă decât forma R(-) (5).

După cum am arătat mai sus, metabolizarea acestor compuşi propionici se face prin oxidare şi glucuronoconjugare. Acidul glucuronic are el însuşi o structură chiralică, motiv pentru care derivaţii conjugaţi vor fi diastereoizomeri.

Excreţia conjugaţilor glucuronici este dependentă atât de structură, cât şi de specie, produşii excretaţi fiind sub formă de amestecuri racemice, în care izomerii se regăsesc în proporţii foarte variabile de la un drog la altul. În majoritatea cazurilor, unul singur dintre cei doi enantiomeri este în cantitate mai mare. O situaţie oarecum particulară o prezintă ibuprofenul, a cărui cale majoră de metabolizare este prin oxidare, care induce formarea unui nou centru chiralic (12). Produşii de metabolism sunt excretaţi în principal la nivel renal şi, parţial, la nivel biliar.

Scanned with OKEN Scanner

Diferenţele ce apar în eliminarea celor doi izomeri nu pot fi puse exclusiv pe seama unui metabolism stereoselectiv, datorită unei posibile inversiuni chiralice care poate surveni pe parcursul metabolizării. În majoritatea cazurilor, cele două fenomene, metabolismul stereoselectiv şi inversiunea chiralică, sunt combinate.

În concluzie, se poate afirma că cele două fenomene schimbă în permanenţă proporţia enantiomerilor componenţi ai amestecului racemic respectiv, asigurând, funcţie de rapiditatea inversiunii chiralice, inducerea unuia sau altuia dintre efectele benefice sau adverse ale medicamentelor (16).

Evans reuşeşte, cel puţin din perspectivă teoretică, să demonstreze avantajele utilizării AINS chiralice, în speţă a ibuprofenilor, sub formă de preparate pure, de enantiomeri S:

- Individul este expus la doze mai reduse de xenobiotic, ceea ce se traduce printr-o încărcare metabolică (hepatică, renală) diminuată.
- Efectele adverse datorate enantiomerilor R sau metaboliţilor acestora ar putea fi astfel evitate (de pildă, acumularea medicamentului în ţesutul adipos).
- Stabilirea de legături covalente cu macromoleculele endogene ar fi mai redusă.
- Se poate evita variabilitatea de producere a enantiomerului S pe calea inversiei chiralice. Deşi această variabilitate este redusă la pacienţii sănătoşi, o serie de alte medicamente asociate sau funcţia renală compromisă pot determina în mod indirect creşterea inversiunii chiralice a enantiomerului R, obţinând astfel un mai bun răspuns farmacologic.
- Întrucât enantiomerul R şi metaboliţii acestuia sunt în principal responsabili de modificarea parametrilor farmacocinetici ai altor medicamente, administrarea de enantiomeri S e de natură să reducă riscul interacţiunilor medicamentoase.
- Facilitarea testării efectelor unor factori, ca, de exemplu, alterarea mecanismelor fiziologice asupra farmacocineticii profenilor; stabilirea corectă a dozelor; definirea şi înţelegerea relaţiilor doză-efect.
- Excluderea interacţiunilor enantiomer-enantiomer la nivel metabolic (5).

10.2.2.8. Oxicami (piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam)

Se absorb complet în urma administrării *per os*, oferind o biodisponibilitate maximă. De asemenea, absorbţia nu este influenţată de prezenţa în tubul digestiv a alimentelor sau antacidelor. Realizează concentraţii maxime plasmatice la 3-5 ore de la administrare (1). Preparatele mai noi (ampiroxicamul, droxicamul şi pivoxicamul) sunt mult mai puţin iritante ale mucoasei gastrice decât oricare alte AINS. De asemenea, aceşti compuşi din categoria oxicamilor prezintă diminuarea obişnuitelor efecte adverse gastrointestinale şi renale ale AINS. Dintre oxicami, cel mai benefic pentru un tratament cronic, deoarece nu are nici unul din efectele adverse descrise, este meloxicamul, un inhibitor considerat selectiv, de ciclooxigenază cox-2 (23).

Tenoxicamul, şi în administrare intrarectală, oferă o biodisponibilitate crescută, de 80%.

După absorbţie, oxicamii sunt cuplaţi cu proteinele plasmatice în proporţie de 99%. Intră în circuitul enterohepatic, având timpi de înjumătăţire cuprinşi între 50 de ore (piroxicam) şi 70 de ore (tenoxicam), ceea ce permite administrarea în doze unice zilnice (22). Avantajul oferit de administrarea unică este însă contrabalansat de pericolul apariţiei mai frecvente de reacţii toxice, mai ales la vârstnici sau în cazul asocierii de AINS (1).

Un derivat sintetic de tenoxicam, Lornoxicam (6-clorotenoxicam), este mult studiat în ultimii ani, pentru profilul farmacocinetic favorabil: un T1/2 de numai 4 ore (11). Este metabolizat la nivel microsomal hepatic, principalul metabolit inactiv eliminat renal fiind 5'-hidroxilornoxicamul.

Scanned with OKEN Scanner

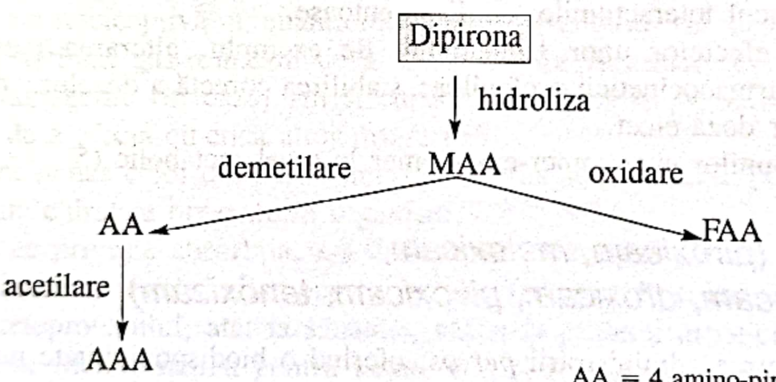
Sunt metabolizaţi prin hidroxilare şi glucuronoconjugare hepatică. Se concentrează la nivelul lichidului sinovial, fiind folosiţi frecvent în tratamentul afecţiunilor reumatismale cronice.

Cea mai mare parte din oxicamul administrat este eliminat sub formă metabolizată, în urină şi fecale (7).

10.2.2.9. *Derivaţi pirazolonici (fenilbutazona, dipirona)*

Fenilbutazona este rapid şi complet absorbită la nivelul tractului gastrointestinal. Nivelurile maxime plasmatice se ating la 2,5 ore de la administrare (1). Consecutiv administrării de doze terapeutice, 98% se vor cupla cu proteinele plasmatice. T1/2 plasmatic este foarte mare = 50-100 h. Suferă un proces de metabolizare hepatică masivă, cu formarea unui metabolit activ, Oxifenilbutazona, având efecte antireumatice şi de retenţie sodică similare drogului din care a luat naştere. Metabolitul activ este, la rândul său, cuplat cu proteinele plasmatice şi are un T1/2 de câteva zile. Prin administrare cronică, de lungă durată, de fenilbutazonă, metabolitul activ se acumulează în cantităţi crescute ce contribuie la producerea efectelor farmacologice şi toxice (ulceraţii digestive, anemie oplastică, edeme renale) ale prodrogului (7). Se excretă pe cale renală (60%) şi digestiv (27%) (1).

METABOLIZAREA DIPIRONEI



AA = 4 amino-pirine
AAA = 4 acetill-amino-antipirina
FAA = 4 formil-amino-pirine
MAA = 4 metil-amino-pirine

Antipirinul (fenazona) şi aminopirina (amidopirinul), introduse în terapie în a doua jumătate a secolului trecut, în calitate de antipiretice cu o eficienţă sporită, antiinflamatorii şi analgetice, sunt actualmente prohibite în cea mai mare parte a lumii datorită potenţialului crescut toxic, în special cel la nivel medular (7). Dipirona este un metabolit al aminopirinei, cu o toxicitate diminuată, comparativ cu drogurile menţionate anterior. Administrat pe cale internă, este rapid metabolizat prin hidroliză, la nivelul tractului gastrointestinal, la un metabolit activ, 4-metil-amino-antipirina (MAA). Studii recente demonstrează o biodisponibilitate orală de 85%, concentraţiile maxime plasmatice consecutive administrării unei doze de 0,75-1,5 g fiind atinse după 1-1,5 ore. Alimentele nu par a influenţa în mod considerabil absorbţia.

La om, pot fi detectaţi la nivel plasmatic 20 de metaboliţi diferiţi, dintre care însă patru sunt consideraţi ca fiind major: doi activi, MAA şi 4-amino-antipirina (AA), şi doi inactivi: 4-formil-amino-antipirina (FAA) şi 4-acetil-amino-antipirina (AAA). Ultimul menţionat este format de către N-acetil-transferaza hepatică, ceea ce explică variaţiile individuale, unii indivizi fiind acetilatori slabi, iar alţii rapizi. Consecutiv, şi T1/2 variază între 3,8 şi 5,5 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea metaboliţilor se face după o cinetică liniară, la doze mici, pentru ca la doze crescute (1-3 g), datorită procesului de saturare a enzimelor metabolice, să se realizeze o eliminare funcţie de doză.

Valorile clearance-ului sunt influenţate mai puţin de înaintarea în vârstă şi mai mult de afectarea hepatică, respectiv renală.

Pe baza particularităţilor de farmacocinetică expuse, s-a stabilit că fracţionarea dozelor în patru prize zilnice este cea mai justificată, dozele recomandate fiind cuprinse între 0,5 şi 1g po, zilnic. În cazul durerilor acute de natură colicativă, se recomandă administrarea iv de doze mai mari (1-2 g/zi) (15).

10.2.2.10. Alte AINS

ALCANONE (NABUMETON)

Se absoarbe rapid la nivel digestiv, atingând niveluri maxime plasmatice la 3 ore după administrare (1). Este un inhibitor specific al cox2, prin metabolitul său activ, acidul 6-metoxi-2-naftilacetic. Tot la nivel hepatic, acest metabolit activ este inactivat prin demetilare şi, ulterior, excretat renal. Are un T1/2 de 24 h (7).

APAZONE

Este un slab inhibitor cox, cu proprietăţi antiinflamatoare, analgetice, antipiretice şi uricozurice. Este rapid şi aproape complet absorbit în urma administrării la nivelul mucoasei digestive. Nivelurile maxime plasmatice sunt atinse după 4 ore de la administrare. La nivel plasmatic, se cuplează cu albuminele. T1/2=20-24 h. Pătrunde lent în lichidul sinovial. Majoritatea medicamentului (cca 65%) este excretat ca atare, iar în proporţie de 20%, sub formă de derivat hidroxilat. Pătrunde în circuitul hepato-enterohepatic (20).

NIMESULIDE

Este un compus sulfonanidilic, slab inhibitor al sintezei de PG. Este şi un inhibitor al funcţiei leucocitare şi al metalo-proteinazelor condrocitelor articulare, având, ca urmare, rol antireumatic. În administrare po, este rapid şi aproape complet absorbit. Nivelurile maxime plasmatice sunt atinse după 1-4 h. Administrat intrarectal, are o biodisponibilitate aproape egală cu 70% din cea orală. La nivel plasmatic, se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 95%. T1/2 este de 3 ore. Prin metabolizare, rezultă un compus 4-hidroxi-derivat, care este excretat renal (80%). Medicamentul se administrează în două prize zilnice şi este util ca terapie alternativă în cazurile de hipersensibilitate la aspirină şi alte AINS (7).

Din informaţiile prezentate reiese că o bună cunoaştere a farmacocineticii analgezicelor neopioide ne permite:

- o prescriere corectă, cu respectarea ritmului de administrare optim;
- adecvarea posologiei la particularităţile pacientului (hipersensibilitate, insuficienţă renală, ulcere digestive în antecedente etc.);
- o monitorizare farmacocinetică adecvată în cazul terapiilor de lungă durată;
- evitarea apariţiei efectelor adverse grave;
- alegerea celui mai bun preparat pentru o anumită stare patologică, acută sau cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Amadio, P., Cummings, D., Amadio, P. – *Postgrad. Med.*, 1993, 93, pp. 73-97.
2. Buckley, M.M.T., Brogden, R.N. – „Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential", *Drugs*, 1990, 39, pp. 86-109.
3. Chen, W., Peter, R.M., Haining, R.L., Rettie, A.E., Nelson, S.D. – „Selective oxidation of the acetaminophen by major cytochrome P450 isozymes", 7th North American ISSX Meeting., *ISSX Proceedings*, 1996, 10, p. 374.
4. Davies, R.O. – „Review of the animal and clinical pharmacology of diflunisal", *Pharmacotherapy*, 1983, 3, 9S-22S.
5. Evans, A.M. – „Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S (+)-Ibuprofen", *J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 36, 7S-15S.
6. Foster, R.T., Jamali, F., Russel, A.S., Alballa, S.R. – „Pharmacokinetics of Ketoprofen enantiomers in young and elderly arthritic patients following single and multiple doses", *J. Pharm. Sci.*, 1988b, 77, pp. 191-195.
7. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, IXth ed., Mac Graw Hill, 1996, pp. 617-657.
8. Halmes, C., Pumford, N.R., Hinson, J.A. – „Comparison of the effects of acetaminophen and 3-hydroxyacetanilide on covalent bindig and cytochrome P450 2E1 activity in vivo and *in vitro*", 7th North American ISSX Meeting, *ISSX Proceedings*, 1996, 10, p. 76.
9. Hamman, M.A., Thompson, G.A., Hall, S.D. – „Regioselective and stereoselective biotransformation of ibuprofen by the human cytochrome P450 2C subfamily", 7th North American ISSX Meeting, *ISSX Proceedings*, 1996, 10, p. 353.
10. Hansen, T., Day, R., Williams, K., Lee, E. – „The assay and in vitro binding of the enantiomers of ibuprofen", *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1985, 9, pp. 82-83.
11. Hitzenberger *et al.* – *Postgrad. Med. J.*, 1990, 66 (Suppl. 4), S2.
12. Hutt, A.J., Caldwell, J. – „The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids – a novel route with pharmacological consequences", *J. Pharm. Pharmacol.*, 1983, 35, pp. 693-704.
13. Jamali, F., Berry, B.W., Tehani, M.R., Russell, A.S. – „Stereoselective pharmacokinetics of flurbiprofen in humans and rats", *J. Pharm. Sci.*, 1988, 77, pp. 666-669.
14. Knadler, M.P., Brater, D.C., Hall, S.D. – „Plasma protein binding of flurbiprofen: enantioselectivity in influence of pathophysiological status", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 249, pp. 378-385.
15. Levy, M. – „Clinical pharmacokinetics of dypirone and its metabolites", *Non-Opioid Analgesics in the Treatment of Acute Pain*, Suedia, 1996, pp. 11-12.
16. Muller, N., Payan, E., Lapique, F., Bannwarth, B., Netter, P. – „Pharmacological aspects of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1990, 4, pp. 617-634.
17. Parkinson, A. – „Biotransformation of xenobiotics", in Casarett & Doull's Toxicology, *The Basic Science of Poisons*, Vth ed., 1996, pp. 131-132.
18. Raisford, K.D. – „Pharmacokinetic Properties of the Ideal Analgesic", *Pain Treatment Challenges in Rheumatologic Diseases*, 1997.
19. Raisford, K.D. – *Newer Anti-Inflammatory Drugs*, vol. II, *Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1985b.
20. Smith, C.M., Reynard, A.M. – *Textbook of Pharmacology*, W.B. Saunders, 1991, pp. 401-424.
21. Todd, P.A., Brogden, R.N. – „Oxaprozin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy", *Drugs*, 1986, 32, pp. 291-312.
22. Todd, P.A., Clissold, S.P. – „Tenoxicam. An update of its pharmacology and therapeutic efficacy in rheumatic diseases", *Drugs*, 1991, 41, pp. 625-646.

Scanned with OKEN Scanner

23. Vane, J., Botting, R. – „Inflammation and the mechanism of action of antiinflammatory drugs", *FASEB J.* 1987, 1, pp. 89-96.

24. Wade, L.T., Kenna, J.G., Bora, R. – „Covalent modification of mouse hepatic proteins in non-steroidal antiinflammatory drugs", 4th International ISSX Meeting, *ISSX Proceedings*, 1995, 8, p. 213.

10.2.3. Sistemul canabinoid – implicaţii în algeziologie

(în colaborare cu dr. biol. Dunărea G. Ionescu, dr. Irina M. Jaba)

Canabinoizii constituie un grup de peste 60 compuşi ce se găsesc în cânepă (*Cannabis sativa* varietatea *indica*) şi care de-a lungul mileniilor au fost consumaţi sub diferite forme (marijuana, haşiş, charas, bhang, ganja, dagga). Deşi toate părţile plantei conţin substanţe psihoactive, cea mai mare concentraţie de canabinoizi activi se găseşte în flori şi frunze, care se utilizează de către eufomani sub diferite forme. Canabisul are un mare potenţial terapeutic şi a fost utilizat de secole în medicina tradiţională pentru proprietăţile sale analgezice şi psihofarmacologice.

Un progres real s-a realizat o dată cu izolarea principiilor active cu efect farmacologic, dintre care cel mai important este delta-9-tetrahidrocanabinolul (D-9-THC) (tabelul 1). Ulterior s-au descoperit receptori specifici centrali şi periferici şi s-au sintetizat agonişti neselectivi şi selectivi, precum şi antagonişti ai acestora. Mai târziu, au fost identificaţi şi ***endocanabinoizi***, la care s-au pus în evidenţă modalităţile de obţinere şi metabolizare, precum şi interacţiunile acestora cu alte sisteme de reglare celulară.

Datele obţinute din studiul sistemului canabinoid nu prezintă doar avantajul acumulării de date fundamentale, ci reprezintă şi posibilitatea identificării unor noi ţinte pentru obţinerea de agenţi farmacologici activi. În prezentarea acestui material ne vom concentra, în special, pe utilizarea canabinoizilor în analgezie amintindu-ne, cu pioşenie, ultima noastră întâlnire cu celebrul Wall, la Congresul European de Durere de la Nisa – 1999, când ne-a mărturisit: „Cred în calităţile de analgezic ale canabinoizilor – au viitor; despre alte indicaţii mă cam îndoiesc".

Tabelul 3. *Repere cronologice (4, 6, 8, 12)*

Anii	Repere cronologice
2000 î.Hr.	China – prima referire la canabis
1753	Linné denumeşte cânepa *Cannabis sativa* (varietăţi: *americana* şi *indica*)
sec. XIX	• Soldaţii lui Napoleon veniţi din Egipt introduc haşişul în Franţa • Medicul francez Jacques-Joseph Moreau fondează o asociaţie artistică numită „Le Club des Haschischins", frecventată şi de Victor Hugo, Alexandre Dumas, Théophile Gautier, Charles Baudelaire. Tot el descrie simptomele apărute în urma consumului de haşiş.
aprox. 1900	Imigranţii mexicani şi marinarii din Caraibe introduc marijuana în SUA
1937	Guvernul SUA interzice utilizarea marijuanei
1964	Se izolează delta 9-tetrahodrocanabinolul ca principiu activ major din canabis (care conţine peste 60 compuşi numiţi **canabinoizi**).
1969	Curtea supremă a SUA anulează legea din 1937

Anii	Repere cronologice
1970	Se aprobă în SUA „Controlled Substance Act", prin care se instituie un control strict asupra utilizării marijuanei. Alte state adoptă o legislaţie mult mai permisivă (Olanda, de exemplu).
1986	Realizarea la Pfizer a primului canabinoid sintetic CP-55.940
1988	Caracterizarea farmacologică a receptorului canabinoid din sistemul nervos central (CB_1)
1990	Clonarea genei pentru receptorul CB_1
1992	• Clonarea genei pentru receptorul periferic CB_2 • Descoperirea primului endocanabinoid – **anandamida**
1995	Descoperirea celui de-al doilea endocanabinoid : **2-arahidonil – glicerol**
1999	Se încheie cercetarea preclinică a unui nou derivat canabinoid sintetic, CT-3, cu calităţi analgezice şi antiinflamatorii şi cu administrare orală

Clasificare. Nomenclatură

Canabinoizii sunt derivaţi de natură dibenzopiranică cu trei inele benzenice. Alţi cercetători îi consideră terpenoizi (fig.1).

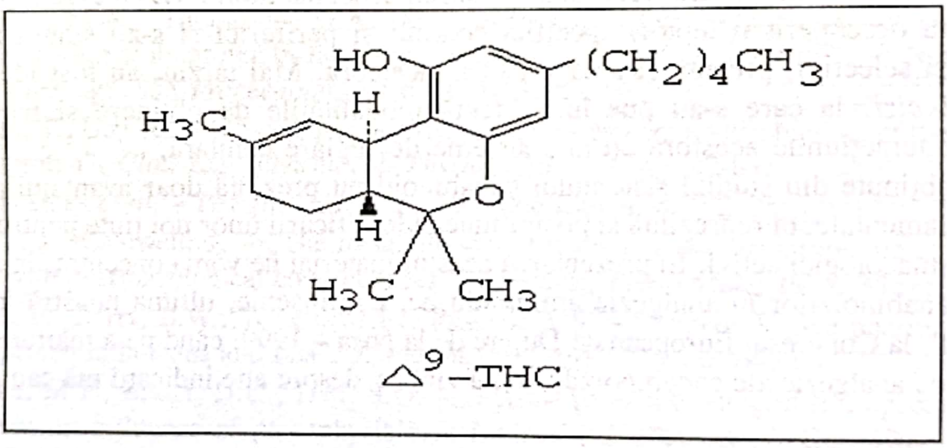


Figura 1. *Structura chimică a tetrahidrocanabinolului*

Întrucât nu am găsit până acum în literatura parcursă o clasificare a acestor compuşi, ne permitem a propune următoarea clasificare – evident amendabilă (tabelul 4) (3, 4, 6, 8, 15):

Tabelul 4. *Clasificarea canabinoizilor (Mungiu, 2002)*

Clasificarea canabinoizilor	
Exogeni	
Naturali	Aproximativ 60 derivaţi dintre care: • delta-9(1) tetrahidrocanabinol (9-THC) • delta 8 – THC • canabinol • canabidiol

Clasificarea canabinoizilor	
Exogeni	
Sintetici	**Agonişti neselectivi (CB_1, CB_2)** • nabilon • canabinoid biciclic CP 55940 • canabinoid triciclic HU 210 • aminoalkilindoli WIN 552122 • derivaţi de delta-8THC : CT3
	Agonişti ai receptorului CB_1 • metandandamida • ACPA • ACEA
	Agonişti ai receptorului CB_2 • JWH 015 • L 759633 • L 759656 • HU 308
Endogeni	
Anandamide	Anandamida 20 : 4, n-6 Anandamida 20 : 3, n-6 (2 arahidonil-glicerol, 2AG) Anandamida 22 : 4, n-6

După cum se poate observa, mulţi compuşi au nume de cod fie pentru că au rămas simple „instrumente farmacologice", fie pentru că se află în diferite stadii de experimentare preclinică sau clinică, fiind şi astfel protejaţi de firmele producătoare.

Farmacocinetica derivaţilor naturali

Dacă THC este consumat prin inhalare, numai 20-30% din conţinut este absorbit în sânge, unde circulă legat de proteinele plasmatice. După administrarea orală a marijuanei, absorbţia este mai lentă şi inconstantă, fapt datorat atât degradării în stomac, cât şi efectului primului pasaj hepatic.

Deşi cercetările au arătat un timp de înjumătăţire de 20-30 ore, efectul psihotrop durează aproximativ 3 ore.

Metabolizarea se face prin hidroxilări, epoxidări, reduceri şi glucuronoconjugare. Metaboliţii se elimină în principal prin urină (6, 8, 15).

Efectele farmacodinamice

Efectele farmacodinamice – observate după administrarea canabinoizilor naturali în doze variabile – sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 5. *Efectele farmacodinamice ale delta 9-THC (5, 6, 8, 9, 10, 11, 15)*

Sistem sau organ	Efect	Observaţii
Sistemul nervos central	Euforie Relaxare Somnolenţă Analgezie	Când subiectul este singur
	Râs spontan Logoree	Când subiectul este anturat
	Confuzii Scăderea : 1. concentrării 2. memoriei 3. forţei musculare 4. atenţiei 5. percepţiei temporale 6. capacităţii de comunicare Stimularea : a. gustului b. mirosului c. tactului	
	Halucinaţii Depersonalizare Anxietate Psihoză toxică	La doze toxice sau la utilizare îndelungată de doze mari
Aparat cardiovascular	Tahicardie Înroşirea conjuctivei ↑ TA ↓ TA	 În clinostatism În ortostism
Sistemul imun	Imunodeprimare	
Sistemul endocrin	↓ Testosteronul ↓ LH	 Cicluri anovulatorii
Ochi	↓ Presiune oculară	
Aparat digestiv	antiemetic	Prin acţiune centrală (nabilon)

Sistemul endocanabinoid

Endocanabiniozii izolaţi deocamdată sunt substanţe de natură lipidică ce provin din lipidele membranare ca urmare a stimulării receptorilor şi care sunt eliberate din celulă imediat după producerea lor.

Astfel, anandamida e produsă în urma hidrolizei fosfatidiletanolaminei N-acilate sau a N-arahidonilfosfatidil-etanolaminei, sub acţiunea catalitică a fosfolipazei D. Această reacţie

se produce (în nucleul striat) ca urmare a stimulării receptorilor dopaminergici D_2. După eliberare, anandamida poate acţiona pe receptorii canabinoizi sau se poate acumula în celulă, unde poate fi metabolizată de o aminohidrolază a cărei genă a fost deja clonată (2, 7).

În privinţa 2-arahidonilglicerolului, acesta poate fi sintetizat fie prin hidroliza lisofosfolipidelor, fie a triacilgliceridelor.

Se menţionează că endocanabinoizii pot fi eliberaţi atât de neuroni, dar şi de alte tipuri de celule sub influenţa a diverşi receptori, că eliberarea lor nu are loc după modelul sinaptic şi că la locul de acţiune ar avea ca rol modularea activităţii mesagerilor primari – neurotransmiţători sau hormoni.

Receptorii canabinoizi

Au fost caracterizaţi până în prezent două tipuri de receptori, aparţinând superfamiliei receptorilor membranari cuplaţi cu proteina G. Ei au fost numiţi CB_1 şi CB_2. Deja s-au acumulat dovezi experimentale în sprijinul existenţei şi altor receptori canabinoizi în periferie (4).

Câteva particularităţi ale acestor receptori au fost observate şi studiate, şi anume:

- **Receptorii CB_1** sunt prezenţi în tot corpul, dar cu precădere **în SNC, unde par a se găsi în exclusivitate**. Acest fapt ar pleda pentru ipoteza că toate efectele centrale ale canabinoizilor, fie ele benefice (ex. analgezia) sau adverse (ex. disforia sau amnezia), s-ar datora acţiunii pe acelaşi receptor.

  Acest fapt ar diminua speranţele găsirii unui analgezic cu acţiune agonistă pe acest receptor. Rămâne doar speranţa obţinerii unor agenţi farmacologici activi asupra enzimei de metabolizare (sunt în studiu compuşii AM 404, ATFMK şi AM 374), care ar determina acumularea endocanabinoizilor la locul de producere fără a influenţa şi alte locuri unde este prezent receptorul CB_1.
- Administrarea repetată a canabinoizilor determină rapid instalarea **fenomenului de toleranţă**, ca urmare a desensibilizării receptorilor şi a internalizării acestora. Acest efect negativ ar putea fi contracarat prin utilizarea unor agonişti parţiali deoarece, se ştie, desensibilizarea este rezultatul acţiunii agoniştilor deplini (15).
- **Receptorii CB_2** prezenţi în periferie sunt implicaţi în efectele imunosupersive şi antiinflamatorii, ei fiind identificaţi atât pe limfocitele B, cât şi pe limfocitele „natural killer".

S-au realizat deja agonişti şi antagonişti ai acestui receptor cu ajutorul cărora se speră a se obţine informaţii mai precise asupra rolului acestor receptori. Astfel, s-au acumulat date care pledează în favoarea unui nou receptor canabinod în afara CB_1 şi CB_2, care ar fi implicat în efectele vasodilatator şi analgezic.

Faptul că anandamida acţionează şi pe receptorii vaniloizi (pentru capsaicină) nu simplifică lucrurile, dar autorii care au descoperit acest lucru menţionează că, de fapt, concentraţia la care s-a obţinut acest efect este mult peste cea fiziologică (20).

Rolul sistemului canabinoid în procesul algezic

De la început trebuie remarcată prezenţa receptorilor CB_1 în zone de primă importanţă în generarea şi transmiterea informaţiei algezice, şi anume:

- amigdala
- talamus
- coliculul superior
- substanţa cenuşie periapeductală

- zona rostrală ventromedială bulbară
- cornul posterior medular
- ganglionii spinali (unde s-a demonstrat că reduc eliberarea de peptide algogene cum e CGRP – peptida legată genetic de calcitonină) (16)
- terminaţiile nervoase periferice (aplicarea locală de agonişti CB_1 a determinat o reducere a răspunsului în testul cu formalina) (1).

Implicarea canabinoizilor în **durerea neuropată** este clar demonstrată deoarece aceştia şi-au dovedit utilitatea prin atenuarea a două fenomene caracteristice şi anume: alodinia (durerea provocată de stimului non-noxici) şi hiperalgezia (sensibilitate exagerată la stimuli noxici). Există şi un suport experimental al acestor observaţii clinice, obţinut cu agonistul WIN552122 pe un model de durere neuropată la şobolan (ligatura sciaticului) (11). Administrarea periferică a formalinei (vezi testul cu formalină) a stimulat eliberarea de anandamidă la nivelul substanţei cenuşii periapeductale o zonă importantă în modularea durerii (19). Sunt în curs cercetări care vor elucida variaţia numărului de receptori şi a nivelului de canabinoizi endogeni în durerea neuropată (17).

Influenţarea **durerii periferice** cu agonişti canabinoizi a adus argumente în favoarea participării acestui sistem la mecanismul de „poartă" alături de sistemul opoid.

Pe de altă parte, se conturează şi posibilitatea controlului durerii prin acţiune la nivel periferic, evitându-se astfel efectele psihotrope datorate stimulării receptorilor centrali CB_1. Agentul cu care s-a obţinut analgezia în periferie este **palmitiletanolamida**, care se obţine şi în ţesuturi în mod asemănător anandamidei, dar care a fost şi sintetizată pentru a fi folosită ca medicament. A surprins faptul că această substanţă nu acţionează pe receptorii cunoscuţi, ceea ce a condus la ipoteza că acţiunea analgezică observată s-ar datora interferenţei cu un receptor canabinoid deocamdată neidentificat.

Alte argumente în favoarea implicării semnificative a canabinoizilor în procesul algezic ar fi:

- agoniştii selectivi ai receptorului CB_1 inhibă (prin activarea receptorului CB_1 presinaptic) eliberarea de glutamat; date care ar putea conduce la obţinerea de noi analgezice (13, 15).
- 2-arahidonil glicerol ar putea acţiona printr-un mecanism de feedback negativ, modulând transmisia la nivelul sinapselor glutamatergice prin intermediul receptorilor presinaptici CB_1 (18).

Remarce finale

- Sistemul endocanabinoid pare a avea un rol important în modularea procesului algezic alături de sistemul opoid.
- Agoniştii sintetici ai receptorilor canabinoizi şi inhibitorii enzimelor de metabolizare a endocanabinoizilor ar putea oferi, după o selecţie riguroasă, agenţi farmacologici cu calităţi de medicamente analgezice.

Bibliografie

1. Calignano, A. – „Control of pain initiation by endogenous cannabinoids", *Nature*, 1998, 394, pp. 277-281.
2. Cravatt, B.F. – „Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides", *Nature*, 1996, 384, pp. 83-87.

3. Dajani, E.Z., Larsen, K.R., Taylor, J.,Dajani, N.E., Shahwan, T.G., Neeleman, S.D., Taylor, M.S., Dayton, M.T., Nabi, Mir G. – „1',1'-Dimethylheptyl-delta-8-tetrahidrocannabinol-11-oic Acid : A novel, Orally Effective Cannabinoid with Analgesic and Anti-inflammatory Properties", *J.P.E.T.*, 1999, 291 (1), pp. 31-44.
4. Derane, W. – „Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor", *Science*, 1992, 258, pp. 1946-1949.
5. Di Marzo, V., Bifulco, M., De Petrocellis – „Endocannabinoids and multiple sclerosis : a blessing from the «inner blis» ?", *TIPS*, 2000, 21, pp. 195-197.
6. Feldman, R.S., Meyer, J.S., Linda, F. Quenzer – *Principles of Neuropsychopharmacology*, vol. II.
7. Giuffrida, A., Beltramo, M., Piomelli, Daniela – „Mechanisms of endocannabinoid inactivation : biochenistry and pharmacology", *JPET*, 2001, 298 (1), pp. 7-14.
8. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Th. Rall, A.S. Nies, P. Taylor (eds), Pergamon Press, New York, 1996.
9. Hillard, J. Cecilia – „Endocannabinoids and vascular function", *JPET*, 2000, 294 (1), pp. 27-32.
10. Martin, W.J., Hohmann, A.G., Walker, J.M. – „Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the talamus by a cannabinoid agonist : Correlation between electrophysiological and antinociceptive effects", *J. Neuroci.*, 1996, 16, (20), pp. 6601-6611.
11. Martin, W.J. – „Spinal cannabinoids are anti-allodynic in rats with persisrent inflammation", *Pain*, 1999, 82, pp. 199-205.
12. Mechoulam, R. – „Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors", *Biochemical Pharmacol.*, 1995, 50, pp. 83-90.
13. Misner, D.L., Sullivan, Jane – „Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA_1 neurons", *J. Neurosci.*, 1999, 19 (16), pp. 6795-6805.
14. Netzeband, J.G., Conroy, S.M., Parsons, K.C., Gruol, Donna – „Cannabinoids enhance in cerebellar granule neurons in culture", *J. Neurosci.*, 1999, 19 (20), pp. 8765-8777.
15. Piomelli, Daniele, Andrea, Giuffrida, A. Calignano, F.R. de Fonseca – „The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs", *TIPS*, 2000, 21 (6), pp. 218-224.
16. Richardson, J.D., Aanonsen, L.,Hargreaves, K.M. – „Hypoactivity of the spinal cannabinoid system rezults in NMDA-dependent hyperalgesia", *J. Neurosci.*, 1998, 18 (1), pp. 451-457.
17. Schweitzer, P. – „Cannabinoids decrease the K^+M-current in hippocampal CA_1 Neurons", *J. Neurosci.*, 2000, 20 (1), pp. 51-58.
18. Shen, M. – „Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic c synaptic transmission in rat hippocampal cultures", *J. Neurasci.*, 1996, 16, pp. 4322-4334.
19. Walker, J.M. – „Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide", *Proc. Nat. Acad. Sci.* (USA), 1999, 96, pp. 12198-12203.
20. Zygmunt, P.M. – „Anandamide – the other side of the coin", *TIPS*, 2000, 21, pp. 43-44.

10.2.4. O nouă direcţie în domeniul analgeziei – donorii de NO

(în colaborare cu dr. Irina M. Jaba)

Literatura de specialitate din ultimii ani s-a îmbogăţit cu informaţii despre o nouă gamă de compuşi antiinflamatori nesteroidieni – derivaţii eliberatori de oxid nitric. Studii recente au evidenţiat efectele farmacologice ale acestor compuşi – antitrombotice, antiinflamatoare şi antinociceptive. În această categorie sunt incluşi compuşi precum : nitroaspirina, nitroflurbiprofen, nitrofenac, nitroprednisolon şi nitroparacetamol. Practic, fiecare dintre aceşti compuşi exercită o **activitate antinociceptivă şi antiinflamatoare considerabil mai mare** decât molecula iniţială. Şi nu în ultimul rând, folosirea acestor compuşi este asociată cu o **incidenţă şi severitate** comparativ **mai scăzută a efectelor adverse** (ex. : leziuni gastrice, tulburări hepatice) (4, 6).

Scanned with OKEN Scanner

Se crede că eliberarea lentă a oxidului nitric consecutiv administrării asigură o activitate crescută acestor produşi. Mecanismul care stă la baza activităţii antiinflamatoare suplimentare nu este încă bine stabilit (4, 6). Pentru aceşti compuşi noi, în cel mai avansat stadiu se găsesc studiile privind derivaţii de **nitroaspirină**, în particular pentru NCX 4016. Acest din urmă compus a fost aprobat pentru a intra în faza I de testare clinică în Franţa (Grenoble) şi s-au efectuat formalităţile necesare la FDA (Food and Drug Administration) în SUA pentru demararea aceleiaşi proceduri. Pentru nitroderivaţi precum **nitroflurbiprofen** şi **nitrofenac**, studiile se găsesc în fazele I sau II de evaluare preclinică (6).

Cel mai nou derivat studiat din această serie este **nitroparacetamolul** (NO-paracetamol). Paracetamolul, predecesorul său, exercită atât acţiune analgezică, cât şi antipiretică. Adesea inclus în clasificări printre antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), paracetamolul rămâne în mod esenţial diferit de ele – în primul rând datorită faptului că, spre deosebire de AINS, paracetamolul exercită o acţiune antiinflamatoare slabă sau nulă. În schimb, derivatul eliberator de oxid nitric al paracetamolului se apropie mai mult de grupa AINS, datorită mai ales unei activităţi antiinflamatoare semnificative (5).

Aceste rezultate sunt obţinute în urma unor studii recente, realizate pe şoareci şi şobolani. Printre modelele de nocicepţie folosite se numără testul de provocare a edemului labei cu carageenan la şobolan (Randal-Selitto), testul de hiperalgezie la nivelul labei de şobolan, testul de provocare a contracţiilor abdominale cu acid acetic la şoarece. Rezultatele obţinute demonstrează clar activitatea antinociceptivă şi antiinflamatoare a NO-paracetamolului, acest efect fiind direct proporţional cu dozele administrate. Important de semnalat este faptul că derivatul de NO-paracetamol testat (NCX 701), pe lângă activitatea antiinflamatoare (de 8 ori mai mare decât paracetamolul), are o potenţă antinociceptivă mai mare decât cea exercitată de paracetamol de 3 până la 20 de ori (în funcţie de modelul de nocicepţie folosit). Deci în vederea obţinerii aceluiaşi efect, dozele analgezice utilizate în terapie ar fi mult mai mici (5).

Deşi datele preliminare disponibile nu permit stablirea precisă a mecanismului de acţiune al NO-paracetamolului, este acceptabil să presupunem că activitatea biologică se datorează eliberării lente de oxid nitric (NO), la fel ca şi în cazul celorlalţi derivaţi nitro.

În ultimii ani s-a emis ipoteza asupra unei interacţiuni între ciclo-oxigenază (COX), nitric oxid sintază (NOS) şi compuşii rezultaţi respectivi. În acest context, mecanismele posibile de acţiune ale eliberării de oxid nitric ar putea fi interferarea cu procesele celulare de transmitere a semnalelor care induc inflamaţia, prin:

- interferarea sintezei unor enzime ca nitric oxid sintaza (NOS) şi ciclooxigenaze (COX);
- inhibarea sintezei unor citokine proinflamatorii şi molecule de adeziune;
- inhibarea enzimei de conversie a interleukinei beta 1 (1).

Interacţiunea dintre NO (eliberat de nitroparacetamol) şi activitatea ciclooxigenazelor rămâne încă neclară. Se afirmă acest lucru datorită faptului că, în anumite condiţii, s-a observat că NO poate activa (şi nu inhiba) acţiunea COX. Totuşi, justificarea cea mai probabilă a activităţii biologice crescute a NO-paracetamolului rămâne efectul inhibitor al NO asupra COX2.

Un alt aspect pozitiv deloc neglijabil care motivează continuarea studiilor privind derivaţii eliberatori de oxid nitric ai AINS şi, în particular, privind NO-paracetamolul este incidenţa şi severitatea mult mai mică a efectelor adverse. Un exemplu sugestiv în această direcţie este un studiu realizat cu doze echivalente de paracetamol şi NO-paracetamol privind inducerea unor leziuni hepatice. Administrarea de paracetamol la şobolani este urmată de alterări ale funcţiei hepatice – concentraţii plasmatice crescute de aspartat-aminotransferază, alanin-aminotransferază şi glutamat-dehidrogenază. În schimb, dozele echimolare de NO-paracetamol nu alterează nivelul plasmatic al markerilor de lezare hepatică/renală. Acest fenomen are loc în condiţiile în care nu se înregistrează diferenţe în ceea ce priveşte concentraţia plasmatică de paracetamol la animalele injectate cu paracetamol, respectiv cu NO-paracetamol (3).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste rezultate demonstrează că NO eliberat de nitroparacetamol are activitate **hepato-protectoare** la animal. Alte studii, realizate la şobolan cu derivaţi AINS eliberatori de NO, arată că aceşti compuşi au şi proprietăţi **protectoare gastrice** (2).

În viitor, prin parcurgerea tuturor fazelor studiilor clinice pentru donatorii de NO, se va demonstra dacă bogata paletă de analgezice-antiinflamatoare existente s-a îmbogăţit cu noi achiziţii, superioare celor deja în uz.

Bibliografie selectivă

1. Dimmeler, S., Haendelar, J., Nehls, M., Andreas, M. – „Suppresion of apoptosis by nitric oxide via inhibition of interleukin-1 beta-converting enzime (ICE)-like and cysteine protease protein (CPP). 32.like proteases", *J. Exp. Med.*, 1997, 185, pp. 601-607.
2. Elliot, S.N., McNight, W., Cirino, G., Wallace, L. – „A nitric oxide releasing non-steroid anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats", 1995, 109, pp. 524-530.
3. Futter, L.E., al-Swayeh, O.A., Moore, P.K. – „A comparison of the effect of nitroparacetamol and paracetamol on liver injury", *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 132 (1), pp. 10-12.
4. Soldato del Piero, Sorrentino, R., Pinto, A. – „NO-aspirins : a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents", *Trends in Pharmacological Sciences*, 1999, vol. 20, pp. 319-323.
5. al-Swayeh, O.A., Futter, L.E., Clifford, R.H., Moore, P.K. – „Nitroparacetamol exhibits anti-inflammatory and anti-nociceptive activity", *British J. Pharmacol.*, 2000, 130, pp. 1453-1456.
6. al-Swayeh, O.A., Clifford, R.H., del Soldato, P., Moore, P.K. – „A comparison of the anti-inflammatory and antinociceptive activity of nitroaspirin and aspirin", 1999, 129, pp. 343-350.

10.2.5. Ketamina ca analgezic – implicaţii farmacodinamice şi clinice

(în colaborare cu dr. biol. Dunărea G. Ionescu)

Ketamina a fost utilizată, începând cu deceniul al şaptelea al secolului trecut, ca anestezic intravenos sau intramuscular, contribuind substanţial la consolidarea conceptului de „anestezie disociativă" (un tip de anestezie în care pacientul experimentează o senzaţie de disociere faţă de mediul înconjurător) (tabelul 6).

Tabelul 6. *Repere cronologice*

Anii	Repere cronologice
1964	Prima utilizare a ketaminei ca anestezic, la om
1979	Identificarea receptorului ionotrop NMDA (n-metil-D-aspartat)
1985	Descoperirea locului de legare a fenciclidinei şi ketaminei phenciclidine PCP – binding site pe receptorul NMDA
1987	Se raportează capacitatea ketaminei de inhibare a trecerii Ca^{++} prin canalul ionic al receptorului NMDA
1990	Se postulează existenţa endopsihozinelor – substanţe endogene „ketamine-like"
1993	Prima raportare asupra utilizării ketaminei pentru analgezia profilactică (*preemptive analgesia*) a durerilor postoperatorii
1997	Utilizarea ketaminei în durerea neuropată

Cu câţiva ani înainte fusese utilizată în acelaşi scop ***fenciclidină*** – un agent chimic din aceeaşi grupă –, dar frecvenţa cu care s-au înregistrat halucinaţii şi alte tulburări psihice a dus la abandonarea sa rapidă. Faţă de fenciclidină, ketamina este un agent farmacologic mai sigur, cu durată de acţiune mai scurtă, fiind considerat un anestezic de uz pediatric în ţările foarte dezvoltate şi un anestezic pentru toate vârstele în restul ţărilor, deoarece este ieftin şi uşor de utilizat (1, 3, 6, 8, 12). Pentru preîntâmpinarea unor efecte adverse cum ar fi fenomenul NDE („Near-death experience"), anesteziştii recomandă coadministrarea de benzodiazepine (13).

Ulterior a fost observat faptul că la doze subanestezice 1/10-1/15 din doza anestezică, ketamina are efect analgezic, fapt dovedit atât experimental, cât şi clinic. Deşi au trecut aproape patru decenii de la prima sa utilizare, mecanismele prin care ketamina îşi exercită efectele farmacodinamice nu sunt pe deplin elucidate, constituind obiectul a numeroase cercetări şi a unor descoperiri spectaculoase. Acest fapt ne-a determinat să abordăm această temă incitantă.

Pentru o succintă informare asupra proprietăţilor chimico-farmaceutice ale ketaminei, recomandăm consultarea paragrafului următor.

Repere chimico-farmaceutice

Ketamina este o arilcicloalkilamină ([O-clorfenil]-2-[metilamino] ciclohexanonă cu greutate moleculară 238, cristalină, solubilă în apă. Preparatul comercial este un amestec racemic cu doi izomeri optici denumiţi S(+) ketamina şi R(–) ketamina. Compusul hidrocloric are denumirea comercială Ketalar. Alte denumiri comerciale: CALYPSOL, KETANEST, NARKAMON, VELONARCON. Au fost puse pe piaţă şi preparate pure (fără conservanţi) pentru administrare epidurală.

Modul particular în care se realizează anestezia disociativă a determinat numeroase echipe de cercetători să încerce a descifra unde şi cum acţionează ketamina (1). Deoarece sinapsa era o ţintă fiziomorfologică pentru explicarea acţiunii anestezicelor s-a urmărit atât implicarea plasticităţii sinaptice, cât şi potenţarea de lungă durată (PLD) ca modele de stocare a informaţiei la nivel central. Date mai noi au fost obţinute după identificarea receptorului NMDA, receptor implicat în numeroase procese ce se desfăşoară la nivelul sistemului nervos (2, 7, 10, 11).

Mecanismele acţiunii analgezice

Se consideră în prezent că acţiunea analgezică a ketaminei s-ar desfăşura nu numai prin intermediul receptorului NMDA, ci şi prin intermediul receptorilor opioizi (3, 5).

Există numeroase date care atestă implicarea receptorului NMDA în percepţia durerii, precum şi în generarea fenomenului de înteţire („wind-up"). Aceste cercetări au condus la utilizarea ketaminei pentru blocarea acestui fenomen şi prevenirea durerilor postoperatorii (*preemptive analgesia*) (6, 14, 15, 17, 19).

Pe de altă parte s-au acumulat date experimentale ce atestă direct sau indirect o implicare în analgezie a ketaminei prin intermediul receptorilor opioizi sau prin eliberare de opioizi endogeni (efect parţial antagonizat prin administrare de naloxon). Nu s-a putut preciza cu claritate dacă acţiunea ketaminei este centrală sau periferică şi nici tipurile de receptor implicaţi (3). A fost raportat şi un efect anestezic local al ketaminei, fapt care a condus la ipoteza unor mecanisme de blocare a transportului ionilor de Na concomitent cu o scădere a potenţialului de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Alte mecanisme de acţiune ale ketaminei

Cercetările ultimilor ani au relevat implicarea ketaminei şi în alte procese neuronale prin intermediul următorilor mediatori :

- **GABA** – datele sunt contradictorii, unii autori raportând o amplificare prin ketamină a efectului inhibitor al GABA, în timp ce alţii au comunicat o acţiune antagonică ;
- **Serotonina şi noradrenalina** interacţionează cu ketamina în sensul inhibiţiei recaptării mediatorilor ;
- **Acetilcolina** – ketamina inhibă receptorul muscarinic M_1 mai ales la nivelul SNC, receptor cu implicaţii în memorare, învăţare şi starea de conştienţă ; s-ar părea că efectele psihotice date de ketamină s-ar datora şi blocării acestui receptor la nivel central în timp ce la nivel periferic apar efecte anticolinergice (midriază, bronhodilatare, creşterea tonusului simpatic) (4).

Implicaţii clinice

Se observă marea varietate de neurotransmiţători implicaţi în mecanismele de acţiune ale ketaminei, astfel că se poate afirma că sunt implicate mai multe sisteme neuronale. Ketamina se dovedeşte a fi ceea ce unii cercetători vestici numesc „a dirty drug", adică un medicament cu multiple faţete, care pune probleme atât cercetătorilor, cât şi medicilor practicieni.

Pe de altă parte, utilizarea cu rezultate foarte bune în analgezia postoperatorie a enantiomerului D (+) ketamina (de două ori mai eficace decât compusul racemic), aplicat intratecal sau epidural, sau administrarea în combinaţie cu bupivacaina în travaliu, ne determină să considerăm ketamina un analgezic sau coanalgezic util (18, 20).

Remarce finale

Deoarece acţionează atât de complex şi neselectiv, este de dorit ca în viitor, cercetătorii să realizeze modificări structurale plecând de la molecula ketaminei, modificări care să genereze agenţi farmacologici cu acţiune analgezică mai puternică şi cu mai puţine efecte adverse.

O altă pistă interesantă în sprijinul căreia s-au acumulat dovezi experimentale o constituie izolarea şi identificarea unor molecule endogene „ketamin-like" care se leagă în mod natural de receptor având, se pare, un rol protector faţă de acţiunea excitotoxică a glutamatului. Aceste molecule aflate în studiu au fost denumite „*endopsihozine*" şi sunt capabile să reproducă manifestările psihice observate după administrarea de ketamină (13).

Bibliografie

1. Corssen, G., Domino, E. – „Dissociative anesthesia : further pharmacologic studies and first clinical experience with the phenyclidine derivative C1-581", *Anesth. Analg.*, 1966, 45, p. 29.
2. Causins, M.J., Suellen, M. Walker – „Neuronal blokade and pain management", *Pain, 1999 – an Updated Rewiew*, IASP Press, Seattle, 1999, pp. 281-295.
3. Dickenson, A.N. – „NMDA receptor antagonist : interactions with opioids", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, pp. 112-115.

Scanned with OKEN Scanner

4. Durieux, M.E., Nietgen, G.W. – „Sinergistic inhibition of muscarinic signaling by ketamine steroisomers and the preservative benzothonium chloride", *Anesthesiology*, 1997, 86, pp. 1326-1333.
5. Eide, P.K. – „Clinical trials of NMDA. Receptor Antagonist as Analgesics", *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*, M. Devor, M.C. Rowbotham, Z. Wiesenfeld-Hallim (eds), IASP Press, Seattle, 2000, pp. 817-832.
6. Errando, C., De Andres, J. – File //C:/Wind-up/Spinal non-opioids in pain management ketamine. htm, 2000.
7. Foster, A.C., Fagg, G.E. – „Taking apart NMDA receptors", *Nature*, 1987, 329, pp. 395-396.
8. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Th. Rall, A.S. Nies, P. Taylor (eds), Pergamon Press, New York, 1996.
9. Himmelseher, Sabine, Doris, Zieglex, Helena Argiriadou, Martin, J., Sabine, Esselborn, Kochs, E. – „Small-dose S (+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anestesia for total knee arthroplasty", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 1290-1295.
10. Himmelseher, Sabine – „NMDA antagonists", *State of the Art in European Congress on Current Treatment of Acute, Chronic and Cancer Pain – Abstracts Lugano*, 2001, p. 6.
11. Hong-Tao, Liu, Hollman, M.W., Wei-Hua, Liu, Hoenemann, G.W., Durieux, M.E. – „Modulation of NMDA Receptor Function by Ketamine and Magnesium", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 1173-1181.
12. Ionescu, Dunărea, Jaba, Irina, Mungiu, O.C. – *Compendiu de Farmacologie*, Edit Dan, Iaşi, 2001.
13. Jansen, K.L.R. – „Using ketamine to induce near-death experence: mechanism of action and therapeutic potentioal", in C. Ratsch, J.R. Baker (eds), *Yearbook for Ethnomedicine and the Study of Consciousness*, VWB, Berlin, 1996, pp. 55-81.
14. McQuay, H.J. – „Pre-emptive analgesia", *Br. J. Anaesth.*, 1992, 69, pp. 1-3.
15. Mungiu, O.C. – *Algeziologie generală*, Polirom, Iaşi, 01999.
16. Pekoe, G.M., Smith, D.J. – „The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine", *Pain*, 1982, 12, pp. 57-73.
17. Shrivastav, B.B. – „Mechanism of ketamine block of nerve conduction", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1977, 201, pp. 162-170.
18. Stubhang, A., Breirik, H. – „Longterm treatment of chronic neuropatic pain with the NMDA receptor antagonist ketamine", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, pp. 329-331.
19. P.D. Wall, R. Melzack (eds), *Textbook of Pain*, 4th ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999.
20. Yang, C.Y., Wong, C.S., Chang, J.Y., Ho, S.T. – „Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer in pain", *Can. J. Anaesth.*, 1996, 43, pp. 379-383.

10.2.6. Preparate analgezice neopioide

ACID ACETILSALICILIC

Cale de administrare. Doze:

- po: 325 mg/zi în doză antiagregantă plachetară (în profilaxia infarctului de miocard);
- po: 350-650 mg, de 6 ori pe zi la adulţi, respectiv 65 mg/kgc/zi la copii (doza analgetică şi antipiretică);
- po 2,6-5,2 g/zi la adulţi, respectiv 90-130 mg/kgc/zi la copii (doza antiinflamatorie).

Indicaţii terapeutice:

- dureri moderate de natură reumatismală;
- febră;

- cefalee prin tensiune;
- afecţiuni de natură trombo-embolică.

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Hematologic	Renal	Reacţii alergice
– tinitus – tulburări de auz	– greţuri – vărsături – pirozis – epigastralgii – ulceraţii ale mucoaselor – hepatită medicamentoasă	– anemie – sângerări (efect antiagregant plachetar)	– retenţie hidrosalină	– edem laringian – şoc anafilactic – sindromul Reye (la copii)

Observaţii de folosire:

- de evitat o automedicaţie ce depăşeşte 10 zile la adulţi, respectiv 5 zile la copii;
- simptomele afecţiunii trebuie alinate fără inducerea alterării stării de conştienţă, ritmului respirator, valorilor tensionale;
- alimentele scad rata absorbţiei, dar nu şi cantitatea absorbită;
- sfărâmarea tabletelor creşte rata absorbţiei gastrice (a nu se sfărâma tabletele cu înveliş protector!);
- se vor îndepărta tabletele cu miros de acid acetic;
- pacienţii aflaţi sub tratament cronic necesită evaluare de specialitate înaintea oricărei intervenţii chirurgicale (risc de sângerare), postoperator;
- contraindicată administrarea la copii cu varicelă, gripă, care pot dezvolta sindrom Reye;
- contraindicată la pacienţii cu bronhospasm;
- semnalarea apariţiei de zgomote în urechi (mai ales la vârstnici);
- semnalarea sângerării gingiilor sau a apariţiei de echimoze;
- semnalarea apariţiei melenei (scaun negru, moale şi lucios). Acidul acetilsalicilic induce cele mai frecvente reacţii adverse gastrointestinale;
- adresarea la medic în situaţia reapariţiei sau persistenţei, mai mult de 3 zile, a febrei;
- contraindicat consumul concomitent de băuturi alcoolice;
- contraindicată asocierea în terapie de antiinflamatoare steroidiene sau alte AINS;
- la pacienţi cu funcţia cardiacă la limită (de exemplu, reumatism articular acut cu atingere cardiacă), dozele terapeutice mari pot precipita instalarea insuficienţei cardiace. Folosirea preparatelor tamponate nu este indicată în această situaţie: determină creşterea aportului de sodiu, deci retenţia hidrosalină;
- acidul acetilsalicilic are un risc mai redus de inducere a nefropatiei intersiţiale, comparativ cu alte analgetice-antipiretice;
- în condiţiile existenţei unei predispoziţii, reacţiile alergice sunt de 8 ori mai frecvente faţă de persoanele normale;
- apariţia reacţiilor anafilactoide are caracter încrucişat pentru toate AINS;
- nu se administrează aspirina în sarcină, deoarece:

- prelungeşte travaliul,
- favorizează hemoragiile postpartum,
- se suspectează un efect teratogen,
- predispune la naştere de feţi cu greutate mică.

ACETAMINOFEN

Cale de administrare. Doze:

➢ po: 325-1000 mg, la 4-6 ore. Doză maximă: 4 g/zi.

Indicaţii terapeutice:

➢ dureri uşoare şi moderate de natură reumatismală;

➢ cefalee prin tensiune.

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Renal	Piele şi mucoase
– ameţeli – excitaţie – confuzie	– necroză hepatică (în condiţii de supradozare)	– necroză tubulară – insuficienţă renală cronică	– rash – prurit – urticarie

Observaţii de folosire:

➢ Evaluare periodică a funcţiei hepatice, în special într-un tratament de lungă durată.

➢ Evaluare periodică a funcţiei renale, în special într-un tratament de lungă durată.

➢ Evaluare a funcţiilor hematologice, periodic.

➢ Evaluarea stării generale (inclusiv de nutriţie) a pacientului, înainte de prescrierea tratamentului cu Acetaminofen (Paracetamol).

➢ Interzicerea consumului de alcool etilic pe durata tratamentului (creşte potenţialul hepatotoxic).

NORAMINOFENAZONA

Cale de administrare. Doze:

➢ po: 300-500 mg, de 3 ori/zi. Doză maximă: 3 g/zi.

➢ im: 500-1000 mg, o dată.

Efecte adverse:

Cel mai important efect advers este **agranulocitoza**, semnalată eventual de instalarea unei stări febrile, însoţită de angină şi de hemoragii cutanate spontane.

FENILBUTAZONA

Cale de administrare. Doze:

➢ po: Doza de atac: 300-400 mg/zi, în 3-4 prize zilnice, timp de 1 săptămână (maximum 10 zile).

➢ Doza de întreţinere: 100-400 mg/zi, doar în situaţii de excepţie.

➤ Intrarectal: 1-2 supozitoare (250 mg)/zi.
➤ im: 600 mg, profund. Efectul se instalează de 6 ori mai lent faţă de administrarea po (legare de proteine tisulare).
➤ Unguent 4%.

Indicaţii terapeutice: pentru îndepărtarea durerilor, edemului şi creşterii temperaturii locale, în afecţiuni reumatismale (ca terapie de scurtă durată):
➤ gută (criză);
➤ poliartrită reumatoidă;
➤ spondilită ankilopoietică;
➤ osteoartroză;
➤ artrita psoriazică;
➤ tromboflebita superficială acută;
➤ sindrom de umăr dureros.

Efecte adverse: **grave; determină oprirea tratamentului în cca 10-15% din cazuri.**

SNC	Sistem cardio-vascular	Sistem digestiv	Renal	Varia
– cefalee – ameţeli – afectare oculară (glob ocular şi nerv optic) – hipotiroidism – iatrogen, prin inhibarea hormonilor tiroidieni – agitaţie – confuzie mentală – letargie – insomnii – depresie	– edeme la începutul tratamentului – miocardită – hipertensiune	– gastrită – epigastralgii – pirozis – greţuri – vărsături – diaree / constipaţie – ulceraţii gastro-intestinale – perforaţii şi hemoragie (rar) – hipertrofie de glande salivare – distensie abdominală – hepatită (uneori, necroză hepatică)	– litiază renală – sindrom nefrotic – necroză renală tubulară – insuficienţă renală acută	– perturbări hematologice – perturbări electrolitice – leziuni cutanate – sindrom Stevens--Johnson, posibil şoc anafilactic – hiperglicemie – sindrom pulmonar acut (dispnee, febră, opacităţi radiologice, eozinofilie)

Observaţii de utilizare practică:
➤ Instruirea pacientului în vederea administrării corecte a medicamentului (postprandial sau cu lapte) şi raportării imediate a oricărei reacţii adverse depistate.
➤ Examinare periodică a lichidului de vărsătură şi a materiilor fecale, în scopul depistării sângerărilor oculte.
➤ Pe perioada tratamentului se prescrie dietă hiposodată.
➤ Cântărire zilnică.
➤ Consumul de alcool este contraindicat.

- Examene hematologice înaintea începerii terapiei şi la intervale regulate (obişnuit, la 1-2 săptămâni). Apariţia febrei, anginei pectorale sau a hemoragiilor poate semnala instalarea anemiei aplazice sau agranulocitozei.
- Controale dermatologice pentru depistarea precoce a oricărui rash cutanat, vezicule, edeme, purpură sau orice altă manifestare a unei eventuale reacţii adverse.
- Verificarea periodică a nivelurilor plasmatice.
- Monitorizarea TA.
- Oprirea tratamentului la apariţia „sindromului pulmonar acut".
- Evaluarea integrităţii funcţiilor auditivă şi vizuală.
- Evaluarea statusului mental (poate precipita crizele de epilepsie).
- Instruirea pacienţilor pentru a evita implicarea în activităţi periculoase, cu risc de sângerare (efect antiagregant ce predispune la sângerări).
- Se contraindică administrarea la gravide, la mamele care alăptează şi la copii mai mici de 14 ani.
- Reacţiile toxice grave apar mai ales la vârstnici (la peste 60 de ani, tratamentul trebuie limitat la maxim 7 zile).
- Nu se asociază cu: alte AINS, glucocortocosteroizi, săruri de aur (potenţează efectele toxice).
- Nu se asociază cu anticoagulante orale sau antidiabetice orale, deoarece intensifică efectele acestora din urmă.
- Asociată cu digitoxina, determină reducerea efectelor acesteia.
- Administrată cu fenitoina, produce o inhibare a eliminării antiepilepticului.

INDOMETACIN

Cale de administrare. Doze:

- po: 25-50 mg de 2-4 ori pe zi (max. 200 mg/zi); capsule retard: 75 mg, de 2 ori/zi.
- Intrarectal: 75-150 mg/zi, în 3 dp zilnice.
- Unguent (tub de 35 g).

Indicaţii terapeutice:

- gută (în criză);
- poliartrita reumatoidă (moderată sau severă);
- spondilita ankilopoietică;
- osteoartroza articulaţiilor mari (scapulo-humerală, articulaţia şoldului);
- persistenţa de canal arterial;
- dismenoree primară;
- naştere prematură;
- pericardită;
- pleurezie;
- sindrom Bartter (hiperaldosteronism);
- stări febrile.

Efecte adverse: determină oprirea tratamentului în cca 10-15% din cazuri.

SNC	Digestiv	Renal	Varia
– cefalee severă – ameţeli – sedare – depresie – confuzie – halucinaţii – tulburări de vedere – tinitusuri	– greaţă – vărsături – epigastralgii – sângerări gastro-intestinale – anorexie – uscăciunea/congestia mucoasei bucale – stomatită ulcerativă – iritaţie rectală – diaree/constipaţie – hepatită – pancreatită	– edeme (rar, mai puţin frecvent decât salicilaţii) – glomerulonefrită – hiperpotasemie	– tulburări hematologice (trombopenie, anemie aplazică) – fenomene alergice, inclusiv edem angioneurotic

Observaţii de folosire:

- Administrare în două prize zilnice, dimineaţa şi seara.
- Administrarea nu se face niciodată pe stomacul gol, ci o dată cu alimentele sau imediat după mese ori în asociere cu un antacid, pentru a reduce efectele iritante gastrice. În cazul Indometacinului, pot apărea ulceraţii ale mucoasei sau sângerări, dar mult mai rar comparativ cu cele sesizate la administrare de salicilaţi. Ulcerul este rar. Tulburările digestive sunt atenuate sau dispar la reducerea dozelor (75 mg/zi). De asemenea, frecvenţa lor se reduce mult în administrare intrarectală.
- Cefaleea severă care poate însoţi administrarea Indometacinului este de tip frontal, pulsatilă, matinală, supărătoare şi rebelă la tratament (patogenia: posibil, vasomotorie).
- Evaluarea statusului mental (fenomene psihotice, depresie, epilepsie, Parkinson).
- Examinarea materiilor fecale (test guaiac pentru hemoragii oculte).
- Monitorizare hematologică.
- Monitorizarea kaliemiei.
- Monitorizarea nivelurilor plasmatice.
- Control oftalmologic la începutul şi pe toată perioada tratamentului.
- Contraindicarea terapiei în timpul sarcinii şi alăptării.
- Reducerea dozelor la pacienţii vârstnici.
- Se va evita administrarea la pacienţi cu patologie renală asociată.
- Instruirea pacienţilor pentru a nu se implica în activităţi cu risc de sângerare.
- Contraindicată asocierea cu anticoagulante.
- Contraindicarea tratamentului asociat cu acid acetilsalicilic.
- În asociere cu Furosemidul, poate să scadă efectele antihipertensiv şi natriuretic al acestuia.

SULINDAC

Cale de administrare. Doze:

- po: 150-200 mg, în 2 prize zilnice. Doza maximă: 400 mg/zi.

Indicaţii terapeutice:

- poliartrită reumatoidă;
- osteoartroză;
- spondilită ankilozantă;
- umăr dureros;
- gută (criză).

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Piele şi mucoase	Renal	Hematologic
– cefalee – ameţeli – vertij – tinitus – nervozitate – somnolenţă/ insomnie	– iritaţie gastrică – constipaţie/ diaree – meteorism – anorexie – ulceraţii gastrice (rar) – greaţă – stomatită – dureri abdominale	– rash – prurit – sindrom Stevens-Johnson	– edeme – afectare renală (sindrom nefrotic)	– tulburări hematologice (tombocitopenie, agranulocitoză)

Observaţii de folosire:

- Durata de acţiune creşte la 16 ore, datorită parcurgerii ciclului hepato-enterohepatic.
- Administrare asociată cu lapte sau alcaline, în vederea reducerii iritaţiei gastrice determinate de medicaţie. Alimentele întârzie mult absorbţia, deci atingerea concentraţiilor plasmatice maxime.
- Evaluarea materiilor fecale şi a lichidului de vărsătură (test guaiac).
- Control dermatologic şi al mucoasei bucale repetat.
- Consilierea pacienţilor privitor la implicarea în activităţi cu risc de sângerare.
- Controale hematologice periodice.
- De evitat la gravide şi copii.
- Monitorizarea funcţiei renale (sumar de urină, proba Addis).

TOLMETIN

Cale de administrare. Doze:

- po: 600-1800 mg, în 3-4 prize zilnice, una la trezire. Doza maximă: 2000 mg/zi. Se poate administra în doză de atac de 200-400 mg, de 3-4 ori/zi.

Indicaţii terapeutice: îndepărtarea semnelor şi simptomelor din:

- poliartrita reumatoidă;
- artrita cronică juvenilă;
- osteoartroză;
- sindrom Bartter.

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Renal	Hematologic	Varia
– ameţeli – nervozitate – tinitus	– anorexie – modificarea greutăţii corporale – iritaţie gastrică – ulceraţii ale mucoasei gastrice	– edeme (retenţie hidrosalină) – hiperpotasiemie – hiponatriemie (datorită hipoaldosteronismului)	– tulburări hematopoietice	– hiper/ hipoglicemie – dureri toracice – anafilaxie

Observaţii de folosire:

- Administrare cu alimente sau antacide (laptele scade biodisponibilitatea).
- Ameliorarea simptomatologiei poate surveni după câteva zile, săptămâni.
- Semnalarea edemelor.
- Semnalarea apariţiei durerii toracice.
- Control hematologic repetat.
- Evitarea asocierii de aspirină.
- Evaluarea stării psihice.
- Evaluare biochimică la intervale regulate.
- Util în pediatrie.

FENOPROFEN

Cale de administrare. Doze:

- po: 600-800 mg/zi, în 3-4 prize zilnice. Doză maximă: 3200 mg/zi.

Indicaţii terapeutice

- poliartrita reumatoidă;
- spondilita ankilopoietică;
- gută.

Efecte adverse:

SNC	Cardio-vascular	Digestiv	Cutanat	Renal	Hematologic
– cefalee – ameţeli – somnolenţă – nervozitate – tremor – insomnii – slăbiciune – tinitusuri – tulburări de vedere	– palpitaţii – tahicardie – edeme periferice	– indigestie – dureri abdominale – greţuri – vărsături – diaree/ constipaţie – anorexie	– rash – prurit – hiper-sudoraţie – urticarie – reacţii anafilactoide	– disurie – hematurie – nefrită interstiţială	– anemie

SNC	Cardio-vascular	Digestiv	Cutanat	Renal	Hematologic
– scăderea acuităţii auditive		– sângerări gastro-intestinale – meteorism – uscăciunea gurii – icter			

Observaţii de folosire:

- Evaluarea statusului mental.
- Evaluarea somnului (insomnii, somnolenţă, nervozitate).
- Semnalarea oricărui tremor.
- Evaluarea acuităţilor vizuale şi auditive.
- Monitorizarea pulsului apical şi modificărilor electrocardiografice (toxicitate cardiacă).
- Cântărire zilnică.
- Semnalarea edemelor.
- Evaluarea apetitului.
- Examinarea materiilor fecale.
- Examinarea produsului de vărsătură şi a fecalelor în scopul depistării hemoragiilor digestive (mai ales în cazul asocierii de anticoagulante).
- Controale hematologice la intervale regulate (timp de protrombină).
- Controale dermatologice pentru depistarea precoce a oricărui rash cutanat, vezicule sau prurit.
- Semnalarea hipersudoraţiei.
- Verificarea periodică a nivelurilor plasmatice.
- Semnalarea oricărei tulburări legate de micţiune.
- Administrarea cu 20 minute înainte sau la 2 ore după mese, întrucât alimentele retardează mult rata absorbţiei. În situaţia apariţiei simptomelor de iritare gastrointestinală, se asociază cu lapte sau alimente.
- Contraindicată administrarea simultan cu acid acetilsalicilic.
- Nu interferă cu terapia anticoagulantă.

IBUPROFEN

Cale de administrare. Doze:

- po: 200-800 mg, în 3-4 prize zilnice. Doză maximă: 3200 mg/zi.
- Intrarectal: 1-2 supozitoare a 500 mg/zi.
- Unguent.

Indicaţii terapeutice: îndepărtarea semnelor şi simptomelor din:

- poliartrita reumatoidă;
- osteoartroză;
- acnee juvenilă (în asociere cu tetraciclină).

Efecte adverse: relativ bine tolerat

SNC (ocazional)	Digestiv	Cutanat	Renal	Varia
– cefalee – nervozitate – ameţeli – tinitus – tulburări de vedere (ambliopie toxică) – depresie – insomnie – meningită aseptică	– greaţă – vomă – epigastralgii – diaree – constipaţie – hemoragii digestive – meteorism – anorexie	– rash – prurit – dermatită	– nefrită interstiţială – sindrom nefrotic – insuficienţă renală acută – retenţie hidrică	– creşteri tensionale – tulburări hematologice (leucopenie, agranulocitoză, anemie aplazică, sindrom Stevens--Johnson)

Observaţii de folosire:

- Acţiune antiinflamatorie minimă.
- Se administrează în pediatrie (sub formă de suspensie), pentru efectul său antipiretic.
- Administrare în timpul meselor sau cu lapte, pentru a reduce fenomenele de iritaţie gastrică (mai reduse comparativ cu salicilaţii).
- Evaluarea materiilor fecale şi lichidului de vărsătură (test guaiac).
- Evaluarea statusului mental (depresie, anxietate, meningită acută aseptică prin mecanism de hipersensibilizare).
- Evaluarea funcţiei auditive şi vizuale.
- Control dermatologic (rash, dermatită, alergii).
- Monitorizarea TA (mai ales când pacientul urmează terapie antihipertensivă, deoarece Ibuprofenul reduce eficacitatea antihipertensivelor).
- Verificarea periodică a nivelurilor plasmatice.
- Nu se asociază cu aspirină (reduce efectul antiinflamator).
- Examene hematologice la intervale regulate (anemie aplastică, agranulocitoză, leucopenie, sindrom Stevens-Johnson).
- Nu interferă cu terapia anticoagulantă.

NAPROXEN

Cale de administrare. Doze:

- po: 500-1500 mg, în 2 prize zilnice, dimineaţa şi seara. Doza maximă: 1500 mg/zi.

Indicaţii terapeutice:

- poliartrita reumatoidă;
- spondilita ankilopoietică;
- artrita cronică juvenilă;
- bursite, tendinite;
- gută (criză);

- dismenoree primară;
- naştere prematură.

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Piele şi mucoase	Varia
– cefalee – somnolenţă – ameţeli – vertij – scăderea capacităţii de concentrare – depresie – tinitus – tulburări de vedere	– arsuri retrosternale – greaţă – dureri abdominale – indigestie – stomatită – constipaţie/diaree – vomă – ulceraţii gastrice – faringită – hepatită	– rash – prurit – hipersudoraţie – echimoze – dermatită – rinită	– edeme – dispnee – palpitaţii – hemoptizii – infiltrat interstiţial – toxic cardiac – toxic renal – tulburări hematologice (creşteri ale timpului de protrombină)

Observaţii de folosire:

- Timpul de înjumătăţire de 13 ore permite administrarea unei doze unice.
- Efectul benefic poate să nu apară timp de până la 2 săptămâni.
- Evaluarea acuităţii auditive.
- Evaluarea apetitului.
- Evaluarea materiilor fecale şi a lichidului de vărsătură (test guaiac).
- Control dermatologic repetat.
- Cântărire zilnică.
- Înregistrarea apariţiei edemelor (efecte toxice renale foarte importante).
- Se evită administrarea la: vârstnici, pacienţi cu funcţie renală alterată, insuficienţă cardiacă congestivă, ciroză hepatică ascitogenă, sindrom nefrotic, stenoză de arteră renală, hipotensiune arterială, hipovolemie, terapie asociată cu inhibitori de enzimă de conversie (mai ales Captopril).
- Prudenţă în prezenţa infecţiilor.
- Contraindicat la gravide (traversează bariera hemato-placentară).
- Administrare asociată cu alimente, lapte sau alcaline, în vederea reducerii iritaţiei gastrice determinate de medicaţie.
- Nu se asociază cu acid acetilsalicilic.
- Se poate administra în pediatrie.
- Nu interferă cu terapia anticoagulantă.

MECLOFENAMAT

Cale de administrare. Doze:

- po: 200-400 mg, în 3-4 prize zilnice. Doza maximă zilnică: 400 mg/zi.

Indicaţii terapeutice: îndepărtarea semnelor şi simptomelor din:

- poliartrita reumatoidă;
- osteoartroză.

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Piele şi mucoase	Renal
– cefalee – ameţeli – tinitus	– greaţă – vomă – anorexie – diaree/constipaţie – hemoragii digestive – ulceraţii gastrice – dureri abdominale – stomatită – meteorism – anorexie – pirozis	– rash – prurit	– edeme

Observaţii de folosire:

- ➢ Nu se administrează ca tratament de iniţiere, datorită efectelor secundare gastro-intestinale.
- ➢ Administrare asociată cu alimente, lapte sau alcaline, în vederea reducerii iritaţiei gastrice determinate de medicaţie.
- ➢ Evaluarea acuităţii auditive.
- ➢ Evaluarea apetitului.
- ➢ Evaluarea materiilor fecale şi lichidului de vărsătură (test guaiac).
- ➢ Control dermatologic repetat.
- ➢ Cântărire zilnică.
- ➢ Înregistrarea apariţiei edemelor.
- ➢ Contraindicată administrarea în timpul sarcinii, lactaţiei şi cu precauţii la copii.
- ➢ Nu se administrează cu anticoagulante (efect de potenţare a sângerărilor).

ACID MEFENAMIC

Cale de administrare. Doze:

- ➢ po: 250 mg, în 3-4 prize zilnice. Doza maximă zilnică: 1000 mg/zi.

Indicaţii terapeutice: îndepărtarea semnelor şi simptomelor din:

- ➢ poliartrita reumatoidă;
- ➢ osteoartroză.

Efecte adverse:

SNC	Digestiv	Piele şi mucoase	Renal	Varia
– cefalee – ameţeli – tinitus	– greaţă – vomă – hemoragii digestive – hepatită – diaree	– rash – prurit	– edeme – afectare renală	– fenomene alergice

Observaţii de folosire:

- Efectul terapeutic se instalează mai lent (la cca 24-36 de ore).
- Evaluare periodică a stării mucoasei digestive (testul hemoragiilor oculte).
- Evaluare periodică a parametrilor hematologici.
- Durata terapiei de maxim 7 zile (cu deosebire la pacienţii ce depăşesc vârsta de 40 de ani). Nu se prescrie pentru tratamente de lungă durată.
- Administrarea se face cu alimente antiacide, pentru diminuarea efectelor secundare gastrice.
- Contraindicată administrarea concomitentă a aspirinei.
- Determină creşteri ale timpului de sângerare (potenţează efectul anticoagulantelor orale).
- Semnalarea apariţiei de rash cutanat.
- Semnalarea apariţiei diareei.

PIROXICAM

Cale de administrare. Doze:

- po: 10-20 mg/zi, în doză unică.

Indicaţii terapeutice: îndepărtarea semnelor şi simptomelor dintr-o serie de afecţiuni reumatismale.

Efecte adverse: relativ reduse ca intensitate şi frecvenţă

SNC	Digestiv	Cutanat	Renal	Varia
– cefalee – ameţeli – tinitus	– greaţă – vomă – hemoragii digestive (mai rar, comparativ cu alte AINS) – pancreatită – creşteri de transaminaze hepatice (tranzitoriu)	– rash	– edeme – afectare renală	– fenomene alergice – reacţii anafilactoide

Observaţii de folosire:

- Nu se administrează în sarcină, lactaţie şi cu precauţie în pediatrie.
- Nu se administrează persoanelor cu ulcere active, stări de hipersensibilitate (reacţii anafilactoide).
- Potenţează efectul anticoagulantelor orale şi al litiului.
- Poate fi administrat şi la persoane cu patologie hepatică asociată.

TOATE AINS:

Indicaţii terapeutice:

- poliartrită reumatoidă;
- osteoartrită;
- dismenoree acută ş.a.

Efecte adverse:

Digestiv	Hematologic	Renal	Cutanat	Reacţii alergice	SNC
– greţuri – vărsături – pirozis – epigastralgii – ulceraţii mucoase (mai ales la vârstnici) – hepatită medicamentoasă	– depresie medulară (anemie, leucopenie) – sângerări (efect anti-agregant plachetar)	– retenţie hidrosalină – scăderea fluxului plasmatic renal – scăderea ratei de filtrare glomerulară	– erupţii	– bronhospasm – erupţii urticariene – şoc anafilactic	– cefalee – tinitus – ameţeli – tulburări de vedere

Observaţii de folosire

- evaluare hematologică la intervale regulate, pe tot parcursul tratamentului;
- evaluare periodică a stării mucoasei gastrointestinale;
- contraindicarea consumului de alcool şi acid acetilsalicilic pe durata tratamentului;
- ➢ semnalarea apariţiei oricărui rash sau prurit cutanat;
- ➢ semnalarea apariţiei de melene (scaun moale, negru şi lucios);
- ➢ semnalarea apariţiei edemelor;
- ➢ semnalarea oricărei modificări de greutate corporală (în special în sensul creşterii).

10.2.7. Mortalitatea după expunerea pe termen scurt la analgezice neopioide, după S.E. Andrade, USA (1996)

	Aspirina	Diclofenac	Paracetamol	Dipiron
Agranulocitoză	0,6	0	0,1	7,4
Anemie aplastică	0,3	5,4	0,6	0
Şoc anafilactic	0,2	0,4	0,1	0,2
Hemoragie digestivă	166	586	19	17
TOTAL 100.000.000/săptămână	167,2	591,5	19,8	24,7

10.2.8. Analgezice neopioide

ACETAMINOFEN	ABENAL; A'CENOL; ACEPHEN; ANACIN-3; AMPHEN; A.P.A.P.; ATASOL; BROMO-SELTZER; CAMPAIN; DATRIL; EXTRA STRENGTH; EXDOL; DOLANEX; FEVERALL; HALENOL; LIQUIPRIM; PANADOL; PARACETAMOL; PEDRIC; ROBIGESIC; ROUNOX; TAPAR; TEMPRA; TYLENOL; VALADOC

Scanned with OKEN Scanner

ACID ACETIL-SALICILIC	ALKA SELTZER ; A.S.A. ; ASPERGUN ; ASPIRIN (Bayer) ; ASTRIN ; BAYER (Glenbook) ; BAYER-CHILDREN'S (Glenbrook) ; COSPRIN ; EASPRIN (Parke-Davis) ; ECOTRIN (Smithkline-Beecham) ; EUROPIRIN (Europharm) ; HALFPRIN ; MEASURIN (Winthrop-Pharmaceuticals) ; NOVASEN ; SUPASA ; TRIAPHEN-10 ; ZORPRIN (Boots)
ACID MEFENAMIC	PONSTAN (Parke-Davis) ; PONSTEL (Parke-Davis) ; COLSAN (Parke) ; PARKEMED (Parke) ; POLNANAR ; POWSTYL (Substanţa)
CAPSAICINĂ	DOLORAC ; ZOSTRIX ; ZOSTRIX-HP
CELECOXIB	CELEBREX
ETODOLAC	LODINE ; LODINE XL (Wyeth-Ayerst) ; RAMODAR (Wyethe)
DICLOFENAC	RHEUMAVICIN (Schur) ; RHUMALGAN (Lagop) SILINO (Heilit) ; VOLTAROL (Geigy) ; MONOFLAM (Brenner) MYOGIT (Aflleger) ; OLFEN (Mepha) ; VOLTAREN (Ciba Geigy) ; DICLOFENAC ; NACLOF ; ALL VORAN (TAD) ; DELPHIMIX (Cyanamid-Lederle) ; DICLO-ATTRITIN (Almos) DICLO-SPONDYRIL (Dorsch) ; DICLOREUM ; DOLOBASAN ; DOLOTREN (Faes) ; DURAVOLTEN (Caurachemia) ; EFFECTON (Efeka) ; INFLAMAC (Spirig)
DIFLUNISAL	DUFLUNISAL ; DOLOBID (Merck Sharp & Dohme) ; ADOMAL ; ALGOBIT ; ANTADAR (Hubber) ; ARTRODOL (AGIPS) ; DIFLONID (Dumex) ; DIFLUNIL (Schwarz) ; DIFLUSAN (Von Boch) ; FLUNIGET (Chibret) ; FLOUDONIL (Herdel) ; FLUSTAR (Firma) ; UNISAL (Merck) ; REUFLOS (Scharper)
FENILBUTAZONĂ	BUTADION (Major) ; BUTAZOLIDINE (Geigy) ; BUTAFEN ; BUTAPIRAZOL ; BUTARTRIL ; BUTAZINĂ (VIS) ; FENILBUTINĂ ; FENILBUTASAN ; MEGAZONE ; OPRAZONE ; RHEUMAFEN ; SPONDYRIL ; TETNOR (R.P. Drugs) ; TICINILS ; TODALGIL
FENOPROFEN	FENOPROFEN CALCIUM ; NALFON (Dista) ; NALFON 200 (Diesta)
FLURBIPROFEN	ANSAID
IBUPROFEN	ACHES N-PAIN (Lederle) ; ADVIL (Whitehall) ADVIL CHILDREN'S (Wyeth-Ayerse) ; ARTOFEN ; BRUFEN ; GENPRIN (Goldline) ; HALTRAN (Roberts) ; I.B.U.200 ; IBUPRIN (Thompson Medical) ; IBUPHARM ; IBUPROFEN ; IBUPROFENE ; MEDIPREN (MC Neil C.P.C.) ; RUFEN (Boots) ; RUPAN ; TRENDAR (Whitehall) ; ALGIASDIN (Isoliu) ; ALGISAN (Prodes) ; ALGOFEN ; ANCO (Konoldt) ; APSIFEN BRUFORT ; CUPROFEN (Cupal) ; DOLGIT ; EBUFAC ; FEMAFEN ; FENALGIC (Bottu) ; FENBID (Swith Kline and French) ; FLUBENIL (Boots Farmenti) ; IBU-ATTRITIN (Atmos) ; IBULAR (Lagap) ; IBU METIN ; INABRIN (Upjdm) ; MIGRAFEN (Chatfield Laboratories) ; NOVAPIRIN (Simpkin) ; NOVOGENT (Temmler) NUROFEN (Boots-Formenti) ; OPTUREN (Kade) PACIFENE (SUSSEX), PROFLEX ; SECLODIN(Whitehall) ; SUSPREN (Nicholas) ; UPREM (Kade) UNIPROFEN (Unimed)

INDOMETACIN	INDOCID (Merck) ; INDOCIN SR (Merck Sharp & Dohme) ; INDOCOLLYRE ; INDAMETH ; INDOMETACIN ; METINDOL ; ALGOMETACIN ; AMUNO (Merck) ; ARTRACIN (DDSA Pharmaceuticals) ARTRINOVO (Lioreus) CONFORTID IMBRILON ; INACID (Merck) INDOFLEX (Unimed) ; INDOLAR (Lagap) ; MOBILAN (Galen) ; OSMOSIN (Merck), PERALGON TANNEX (Duncan) ; VONUM (Kanaldt) ; INDOMET
KETOROLAC	ACULAR ; TORADOL (Syntex)
KETOPROFEN	ACTRON ; ALRHEUMAT ; KETONAL ; ORUDIS (Wyeth-Ayerst) ; PROFENID ; RHODIS ; KETOPROFEN ; ARCENTAL ; BI-PROFENID (Specia) DEXAL (Pulitzer) ; KETALGIN (IBP) ; KETOARTRIL(IBYS) ; METROFEN (AGIPS) ; PROFENIL ; REUPROFEN ; SALIENT ; SINKETOL ; TAFIROL (Tafir) ; WASSERPROFEN (Wasserman)
MECLOFENAMAT	MECLOFENAMATE ; MECLOFEN ; MECLONEN (Warner) ; MOVENS
NABUMETONA	RELAFEN (Smithkline-Beecham) ; RELIFEX (Bencard)
NAPROXEN	ALEVE (Procter & Gamble) ; ANAPROX (Syntex) ; ANAPROX DS (Syntex) ; NAIXAN ; NAPROSYN (Syntex) ; NOPAYN ; ALGANIL (Schwrtz) ; ALPROFEN ; ANTALGIN ; DYSMENALGIT (Krewel) ; LARAFLEX (Logap) NAPROVAL ; DIPROXEN ; PREXAN (Lajore) ; PROXEN (Syntex) ROFANTEN (Davur) ; SYNFLEX
NORAMINO-FENAZONĂ	ANALGIN ; NOVALGIN
OXAPROZIN	DAYPRO
PIROXICAM	APO-PIROXICAM ; BLEDURAN ; CALMOPYROL ; ERAZON ; FELDENE (Pfizer) ; HOTEMIN ; PIRORHEUM, PIROXICAM ; ROXICAM ; SOTIL ; EN 20 ; ANTIFLOG (Firma) DEXICAM ; DOBLEXAN (Organon) ; LARAPAM (Lagop) ; NOVO-PIROCAM ; POLIPIROX (Herdel) ; ROXIDEN ; ZACAM
SALSALAT	AMIGESIC ; ARGESIC-SA ; ARTHRA-G ; DISALCID ; MONO-GESIC ; MARTHRITIC ; MONO-GESIC ; SALFLEX ; SALSITAB ; ATISURIL (Kali-Farma) DISAGELSIC (Kettelhock Riker) ; NOBELGYL ; UMBRADOL
SULFASALAZINA	AZOLINE (Major) ; AZULFIDINE (Kabi-Pharmacia) AZULFIDINE EN tabs ; PMS SULFASALAZINE ; PMS SULFASALAZINE E.C. ; SULFASALAZINE ; SALAZOPYRIN ; S.A.S. ENEMA ; S.A.S. 500 ; S.A.S. ENTERIC 500
SULINDAC	CLINORIL (Merck Sharp & Dohme) ; ALFLODAC (Janus) ; ALGOCETIL ; ARTHROCINE (Merck) ; CLINORIL IMBARAL, REUMOFIL, SUDAC, SULEN, SULINDAL (Merck)
TOLMETIN	TOLECTIN ; TOLECTIN DS (Mc Neil) ; TOLECTIN 600 ; ARTROCAPTIN (Estedi), INDEX ; MIDOCIL (Pensa) ; REUTOL. (Errekapa) TOLMEX (Biopharma)

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

COANALGEZICE ȘI PARAANALGEZICE

Ostin C. Mungiu,
Dunărea G. Ionescu, Liliana Tarțău

11.1. Introducere. Definirea conceptelor. Clasificări

Senzaţia dureroasă poate fi antagonizată până la abolire cu numeroase substanţe, în diverse moduri şi pe căi diferite. În funcţie de rezultatele dorite şi de tipul, intensitatea şi circumstanţele în care se produce durerea, se vor folosi anestezice generale sau locale, analgezice opioide sau neopioide sau alte substanţe care, în asociaţie sau singure, pot combate anumite tipuri de durere. Deoarece, după părerea noastră, în această din urmă categorie domneşte o oarecare confuzie, ne permitem a propune introducerea unui termen nou – *paraanalgezic* –, care ar putea clarifica măcar parţial lucrurile. Astfel, propunem ca termenul *coanalgezic* să fie atribuit acelor substanţe care în asociere cu analgezicele sau cu anestezicele locale determină o potenţare a analgeziei, iar termenul *paraanalgezic* să fie atribuit agenţilor farmacologici activi care, pe lângă (*para*) efectul lor de bază, determină îndepărtarea sau atenuarea durerii.

Astfel, papaverina asociată morfinei pentru tratarea unei colici renale este un coanalgezic, în timp ce nitroglicerina care combate durerea ischemică în timpul unei crize de angină pectorală acţionează ca un paraanalgezic (analgezic secundar sau indirect, după alţi autori). În cele ce urmează, propunem o prezentare schematică a diferitelor categorii de substanţe implicate în combaterea diverselor tipuri de durere. Departe de a fi perfectă, credem totuşi că această prezentare ar putea avea oarecare utilitate pentru cei care, nefiind farmacologi, ar dori să-şi facă o părere despre varietatea tipurilor de substanţe cu care se poate combate durerea.

Astfel, considerăm că durerea se poate combate cu :

- *Anestezice* :
  a) generale :
    - inhalatorii ;
    - intravenoase ;
    - intrarectale ;
    - epidurale.

  b) locale :
    - prin infiltraţii sau blocuri ;
    - intravenoase ;
    - epidurale ;
    - intrarahidiene.

- *Analgezice propriu-zise* :

a) opioide :	– naturale ;	p.o.
	– semisintetice ;	injectabil
	– sintetice.	topic
b) neopioide :	– inhibitori de $COX_{1,2}$;	p.o.
	– α_2 agonişti ;	injectabil
	– agonişti serotoninergici ;	
	– antagonişti NMDA.	

- *Coanalgezice* : – antidepresive triciclice ;
  – neuroleptice ;
  – anticonvulsivante ;
  – miorelaxante ;
  – calcitonina ;
  – adenosina ;
  – metoclopramida ;
  – inhibitorii de calciu.
- *Paraanalgezice* : – corticoizi (în durerile inflamatorii) ;
  – nitriţi (în durerile anginoase) ;
  – antacide (în durerea ulceroasă) ;
  – acetazolamida (în durerea glaucomotoasă).

Evident, lista rămâne deschisă oricăror adăugiri sau permutări, deoarece numeroase studii clinice tind să arate că numai în puţine cazuri (de exemplu, în angina pectorală) un singur medicament poate îndepărta durerea. În alte tipuri de durere însă, cum ar fi durerile postoperatorii, durerea la naştere, durerile cronice din reumatism sau neoplazii, cele mai bune rezultate se obţin cu asociaţii între categoriile de substanţe prezentate mai sus. Aşa cum sublinia Jean Marie Besson, fost preşedinte al Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Durerii, „nu trebuie să ne aşteptăm la un «glonţ magic» cu care să combatem toate tipurile de durere, ci să identificăm acele asociaţii de substanţe care împreună au o eficacitate sporită în combaterea anumitor tipuri de durere”.

În continuare sunt prezentate câteva coanalgezice şi paraanalgezice mai frecvent utilizate.

11.2. Prezentarea coanalgezicelor

11.2.1. Antidepresive triciclice

IMIPRAMINA

Posologie :

- p.o. doza inţială 50 mg/zi, se creşte cu 25 mg/săptămână până la 150 mg/zi
  ANTIDEPRIN (Sicomed) – drajeuri. 50 × 25 mg.
  APO-IMIPRAMINE
  IMPRIL – fiole – 25 mg/2 ml ; tablete : 10 mg, 25 mg, 50 mg Imipramine pamoat ; capsule : 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg
  NOVOPRAMINE
  TOFRANIL

Indicaţii:
- toate tipurile de depresii, toate cazurile de durere asociată cu depresii
- melancolie cu oscilaţii diurne ale dispoziţiei
- sunt folosite ca analgezice în durerea cronică la neoplazici, mai ales cea neuropatică, neuropatia periferică
- profilaxia şi terapia migrenei
- neuropatia diabetică
- nevralgia post-herpetică şi trigeminală
- dureri de membru-fantomă

Contraindicaţii:
- glaucom
- hipertrofie de prostată
- epilepsie
- la gravide
- pacienţi sub tratament cu inhibitori MAO

Precauţii:
- la astmatici, în cardiopatia ischemică, în HTA
- disfuncţie hepatică sau renală, retenţie urinară
- glaucom
- hipertiroidie
- a se evita asocierea cu medicamente simpatomimetice şi cu chinidină.

Reacţii adverse:

SNC	G – I	C – V	G U
tremurături, ameţeli, cefalee, astenie, insomnie, somnolenţă, anxietate, ataxie, confuzie, halucinaţii, parestezii, nervozitate, convulsii, paralizia acomodării, midriază, tinitusuri	crampe abdominale, anorexie, asialie, sete, greţuri, vărsături, uscăciune a gurii, constipaţie, creştere ponderală, ileus paralitic	HTA, hipotensiune ortostatică, tulburări de repolarizare ventriculară, blocuri, infarct de miocard, tahicardie	disfuncţii sexuale, impotenţă, galactoree, ginecomastie

AMITRIPTILINA

Posologie:
- doză: 25 mg de două ori/zi
- se creşte cu 25 mg la 1-2 zile până la 150-200 mg/zi în trei prize
- doza de întreţinere este de 75-100 mg/zi, cel puţin trei luni

AMITRIPTILIN (Terapia) – drajeuri 50 × 25 mg, fiole 50 mg/2 ml

AMITRIPTILIN – 25; – 50; – 75 Ret® (Desitin, Germania) caps. ret. 25 mg sau 50 mg sau 75 mg, cutii × 100

AMITRIPTYLIN (Slovacofarma, Slovacia) comprimate 25 mg

AMITRIPTYLIN – 25; 75 VON CT (C.T. Arzneimit6tel Germania) comprimate 25 mg sau 75 mg Laroxyl ® (Hoffman La Roche, Elveţia) fiole 50 mg

TRYPTIZOL® (Merck – Sharp & Doleme, Olanda) comprimate film. 10 mg, 25 mg, cutii 10 comprimate
ELAVIL – fiole 10 mg/ml; tablete: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg
LEVATE
NOVOTRIPTIN

Indicaţii:
- depresie
- durere cronică la neoplazici, mai ales cu cea neuropatică
- nevralgia postherpetică şi trigeminală
- dureri de membru-fantomă
- toate tipurile de durere asociată cu depresie

Contraindicaţii:
- glaucom
- sarcină
- epilepsie
- asociere cu alcool, barbiturice

Precauţii:
- infarct de miocard recent
- disfuncţii hepatice şi renale
- se evită asocierile cu medicamente simpatomimetice, chinidină

Efecte adverse

SNC	G – I	C – V	GU
scăderea acuităţii vizuale, agravarea glaucomului, midriază, tinitusuri, anxietate, ataxie, dezorientare, manifestări extrapiramidale, halucinaţii, insomnie, tremurături, oboseală	uscăciunea gurii, anorexie, jenă epigastrică, greţuri, vărsături, constipaţie, ileus paralitic	palpitaţii, edem, HTA, hipotensiune ortostatică, tahicardie, infarct de miocard	retenţie urinară

NORTRIPTILINA

Posologie:
- iniţial 25 mg de 2-3 ori/zi; se creşte treptat până la 100 mg/zi în trei prize
  NORTRIPLINA (Terapia, Romania) draj. 50 × 10 mg.
  AVENTYL – capsule: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg; fiole – 10 mg/5 ml (4% alcool)
  PAMELOR

Indicaţii:
- dureri de membru-fantomă
- migrenă
- neuropatie diabetică

- durere cronică neoplazică
- neuropatie periferică
- nevralgie postherpetică

Contraindicaţii :
- postinfarct de miocard
- la pacienţi sub tratament cu inhibitori MAO

Precauţii :
- pacienţi cu istoric de retenţie urinară, glaucom
- afecţiuni cardiovasculare, hipertiroidie
- tendinţă suicidară

CLOMIPRAMINA

Posologie :
- oral 125-100 mg/zi
- perfuzii i.v. 25-50 mg în 250 ml glucoză 5% zilnic
  ANAFRANIL ® (Ciba, Elveţia) : comprimate : 10 mg sau 25 mg ; fiole 25 mg/2 ml
  ANAFRANIL ® (Bari – Ciba, România) : draj. 25 mg
  CLOMIPRAMIN (Promedic, România) : draj. 25 mg
  CLOMIPRAMINE (Narton, Anglea) : caps. : 25 mg
  HYDIPHEN ® (AWD, Germania) : draj. 25 mg ; fiole 25 mg/2 ml

Indicaţii :
- toate cazurile de durere asociată cu depresie
- durere cronică la neoplazici, mai ales cea neuropatică
- nevralgia postherpetică şi trigeminală

Contraindicaţii :
- delir acut
- glaucom
- sarcină
- tratament cu inhibitori MAO
- infarct de miocard

Precauţii :
- retenţie de urină, glaucom
- epilepsie, tendinţă la suicid
- disfuncţii hepatice şi renale
- hipertiroidie

Reacţii adverse :

SNC	G – I	C – V	GU
cefalee, tremurături, tulburări de acomodare, oboseală, insomnie, nervozitate, tremurături, mioclonii, convulsii	hiposalivaţie colecistopatie, dureri abdominale, anorexie, constipaţie, dispepsie, uscăciune a gurii	tahicardie, palpitaţii, dispnee, hipotensiune ortostatică, modificări EKG	transpiraţie, tulburări de micţiune, alterarea libidoului, dificultăţi de ejaculare, impotenţă, dismenoree

TRIMIPRAMINA

Posologie:

- oral: 20 mg/zi; se creşte cu câte 10 mg până la 50 mg/zi
  SOROXAT ® (Smitlekline Beecham, Anglia): comprimate filmate 20 mg sau 30 mg, cutii × 30 comprimate
  SURMONTIL – capsule: 25 mg, 50 mg, 100 mg

Indicaţii:

- stări depresive
- analgezic în durerea cronică la neoplazici, mai ales cea neuropatică
- toate tipurile de durere asociată cu depresie
- ulcer peptic

Contraindicaţii:

- infarct de miocard
- tratament cu inhibitori MAO

Precauţii:

- copii sub 15 ani, vârstnici
- retenţie de urină, glaucom, hipertiroidie
- afecţiuni cardiovasculare

Reacţii adverse

SNC	G – I	C – V	GU	
cefalee, agitaţie, anxietate, cefalee, insomnie, tremor, confuzie, convulsii, nervozitate, manifestări extrapiramidale, reacţii maniacale, midriază, tinitusuri	anorexie, constipaţie, uscăciune a gurii, greţuri, vărsături, ileus paralitic, scădere în greutate	aritmii, blocuri, HTA, hipotensiune ortostatică, tahicardie, infarct de miocard	retenţie de urină	erupţii

MAPROTILINA

Posologie:

- iniţial 25 mg de 3 ori/zi sau 75 mg seara; întreţinere cu 25 mg de 2 ori/zi
  LUDIOMIL ® (Ciba, Elveţia) comprim. film. 10 mg sau 25 mg, 50 mg, 75 mg
  LUDIOMIL ® (Sicomed – Ciba, România) comprim. 25 mg sau 75 mg
  MABROLU – 50 ® (Hexal Pharma, Germania) comprim. film. 50 mg
  MAPROTILIN (Promedic, România) drajeuri 25 mg
  MAPROTILIN – 25, 75 VON CT (C.T. Arzneimittel, Germania): comprimate filmate 25 mg sau 75 mg

Indicaţii:

- depresie cu agitaţie sau inhibiţie psihomotorie moderată
- toate tipurile de durere asociată cu depresie
- durere cronică la neoplazici

Contraindicaţii:
- glaucom
- sarcină

11.2.2. Neuroleptice

LEVOMOPRAZIN

Posologie:
- p.o.: adulţi – pentru tulburări uşoare şi medii, iniţial 2 mg seara, crescând până la 6-12 mg
- copii – 0,25 mg/kg/zi
- pentru tulburări grave: adulţi 75-100 mg/zi până la 200-300 mg/zi
- doza de întreţinere 25-100 mg/zi
- inject. i.m. în tulburări psihotice acute 25-100 mg/zi în 3-4 prize

LEVOMEPROMAZIN (Terapia, România): comprimate 20 × 25 mg sau 20 × 2 mg; fiole 25 mg/ml

Indicaţii:
- stări de agitaţie şi excitaţie psihomotorie cu halucinaţie, schizofrenie
- delir cronic, psihoze senile
- stări depresive
- în preanestezie, anestezie potenţată, postanestezie
- tranchilizant în anxietate
- tulburări de climateriu
- ca hipnotic
- în durerile cronice, mai ales cele neoplazice
- antiemetic

Contraindicaţii:
- hipotensiune
- come
- supradozarea cu deprimante ale SNC
- insuficienţă hepatică
- insuficienţă renală

Reacţii adverse:

SNC	G – I	C – V	GU
sedare puternică, somnolenţă, astenie, ameţeli	creştere în greutate	hipotensiune ortostatică edeme	efecte estrogenice

HALOPERIDOL

Posologie:
- adulţi – p.o. doza medie zilnică 1-15 ml; injectabil i.m. 2-4 ml/zi

- copii sub 5 ani: 1/4 din doza adultului; copii peste 5 ani: 1/2 din doza adultului
- în psihonevroze: 0,5 mg de 2 ori/zi

  HALDOL ® (Janssen, Belgia): comprimate 0,5 mg, 2 mg, 5 mg; soluţie injectabilă 5 mg/ml; soluţie de uz int. 2 mg/ml – 15 ml

  HALDOL DECANOAS ® (Janssen, Belgia): fiole 50 mg/ml (retard)

  HALOPER ® (CTS Chemical, Israel): compr. 10 mg, cutie × 30

  HALOPERIDOL ® (Biogalenice, România): soluţie de uz int. 0,2% – 10 ml

  HALOPERIDOL (G. Richter, Ungaria): comprim. 1,5 mg; soluţie int. 0,2% – 10 ml; soluţie inj. 5 ml/ml

  HALOPERIDOL DECANOAT (G. Richter, Ungaria): fiole retard 50 mg/ml

  HALOPERIDOL RIVO ® (Rivopharm, Elveţia): soluţie de uz int. 2 mg/ml

  APO-HALOPERIDOL

  NOVO-PERIDOL

  PERIDOL

Indicaţii:
- tulburări psihice cu agitaţie
- la pacienţii neoplazici
- agresivitate
- manie, halucinaţii
- schizofrenie
- faza maniacală din sindromul maniacodepresiv
- stări anxioase din psihonevroze
- prevenirea şi controlul greţurilor şi vărsăturilor la pacienţi neoplazici

Contraindicaţii:
- stări depresive
- boală Parkinson
- comă

Precauţii:
- la vârsnici
- retenţie urinară, glaucom, epilepsie
- la pacienţi cu modificări EEG
- afecţiuni cardiovasculare
- pacienţi sub tratament cu anticoagulante, anticovulsivante, antiparkinsoniene, săruri de litiu

Reacţii adverse:

SNC	G – I	C – V	GU	
manifestări extrapiramidale severe, dischinezie tardivă, vertij, stări depresive, confuzie, cefalee, insomnie, sedare, letargie, convulsii, fotosensibilitate	uscăciunea mucoaselor, anorexie, constipaţie, dispepsie, greţuri, vărsături	hipotensiune, tahicardie, modificări EKG	disfunţie sexuală, ginecomastie, priapism, retenţie de urină, dereglări ale ciclului menstrual	leucopenie

11.2.3. Anticonvulsivante

CARBAMAZEPIN

Posologie :

- p.o. 2-3 prize zilnice : adulţi, până la 0,8-1,2 g/zi ; copii, până la 1 an : 0,1-0, 2 g/zi ; 1-5 ani : 0,2-0,4 g/zi ; 5-10 ani : 0,4-0,6 g/zi ; 10-15 ani : 0,6-1 g/zi
  CARBAMAZEPINĂ (România) : comprim. 200 mg
  CARBAMEZEPINE (Regent, Anglia) : comprim. 200 mg
  CARBAMEZEPINE (Teva, Israel) : comprim. 200 mg
  CARBAMEZEPINE RIVO 200 ® (Rivopharme, Elveţia) : comp. 200 mg, cutie 50 comp.
  CARBASAN, – RETARD ® (Sanofi, Germania) : comp. 200 mg, comp. retard 400 mg, cutii × 50
  CARBEPSIL ® (Helcor, România) : comp. 200 mg, 400 mg
  EPITRIL ® (Hefazur – Hemofarm, România) : comp. 200 mg
  EPITRIL ® (Hemofarm, Iugoslavia) : comp. 200 mg
  FINLEPSIN ® şi FINLEPSIN RETARD ® (AWD Germania) : comp. 200 mg, respectiv 200 mg sau 400 mg
  KARBAPIN ® (Hemofarm, Iugoslavia) : comp. 200 mg
  NEUROTOP ® şi NEUROTOP RETARD : – 300, – 600 ® (Gerot, Austria) ; comp. 200 mg, respectiv comp. retard 300 mg sau 600 mg
  STAZEPINE ® (Pharm. Works, Polonia) : caps. 200 mg
  TAVER ® (Medachemie, Cipru) : comp. 200 mg
  TEGRETOL ® (Bari – Ciba, România) : comp. 200 mg sau 400 mg ; sirop 100 mg/5 ml
  TEGRY PAM 200 ® (Pamela, Siria) : 200 mg
  TIMONIL ® şi TIMONIL RETARD ® (AWD, Germania) : susp. int. 100 mg/5 ml ; comprim. 150 mg sau 300 mg sau 600 mg

Indicaţii :

- epilepsia majoră psihomotorie şi temporală
- nevralgia de trigemen
- durerea la bolnavii neoplazici (nevralgia craniană, brahială sau lombosacrată, post-herpetică, neoplazică)

Contraindicaţii :

- gravide
- terapie cu inhibitori MAO

Reacţii adverse :

SNC	G – I	C – V	GU	
ataxie, ameţeli, cefalee, sincopă, oboseală, confuzie, somnolenţă, convulsii, diplopie, nistagmus	greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, stomatită	edeme, agravarea afecţiunilor coronariene, aritmii, bloc A-V, insuficienţă cardiacă	impotenţă, retenţie de urină	leucopenie, anemie, agravează leucopenia produsă de citostatice

Scanned with OKEN Scanner

CLONAZEPAM

Posologie:
- p.o. în 1-2 prize zilnic
- la sugari: 1-3 mg/zi
- copii mici: 1-6 mg/zi
- şcolari: 3-6 mg/zi
- adulţi: 3-7 mg/zi
- în status epilepticuls: i.v. lent 0,5 mg la copii, 1 mg la adulţi

  CLONAZEPAM (Polfa, Polonia) comp. 2 mg
  RIVOTRIL ® (Hoffmann La Roche, Elveţia) – comp. 0,5 mg sau 2 mg; fiole 1 mg/2 ml
  KLONOPIN

Indicaţii:
- epilepsia minoră
- durerea neuropatică
- convulsii mioclonice şi akinetice
- status epilepticus

Contraindicaţii:
- afecţiuni hepatice
- glaucom cu unghi închis

Precauţii:
- copii
- insuficienţă respiratorie

Reacţii adverse:

SNC	G – I	G – U
ameţeli, ataxie, tulburări de coportament (la copii), confuzie, psihoze, tremor, nistagmus	anorexie, constipaţie, gastrită, greţuri	disurie, enurezis, retenţie de urină

ACID VALPROIC

Posologie:
- p.o. în 2-3 prize zilnice la mese
- adulţi şi adolescenţi: 20-30 mg/kg
- copii: 30-40 mg/kg
- sugari: 30 mg/kg

  CONVULEX ® (Gerot, Austria) – caps.: 150 sau 300 mg, sirop cu 50 mg/ml
  CONVULSOFIN ® (AWD, Germania) – comp. 300 mg
  DEPAXINE ® (Sanof, Franţa): comp. film. 200 mg sau 500 mg; sirop 57 mg/ml – 150 ml; pulv. liof. 400 mg + 4 ml solvent
  DEPAKINE CHRONO: – 300, – 500 ® (Sanof, Franţa); comp. film. cedare controlată – 300 mg sau 500 mg; comp. film. cedare controlată – 500 mg
  ORFIRIL – 150, – 300 ® (Desitin, Germania): sirop 60 mg/5 ml; comp. 150 mg şi comp 300 mg, cutii × 50

ORFIRIL ® – 300, – 600 RETARD (Desitin, Germania): comp. film. 300 mg, 600 mg
PETILIN ® (Remedica, Cipru) – comp. film. 200 mg
VALPARIN 200 ALKALETS ® (Torrent, India): comp. film. 200 mg, cutie 100 comp.
EPIVAL

Indicaţii:
- epilepsia majoră, minoră
- convulsii mioclonice
- convulsii din stările febrile la copii
- durerea la neoplazici
- profilaxia migrenei

Contraindicaţii:
- disfuncţii hepatice severe (în special administrarea injectabilă)

Precauţii:
- afecţiuni hepatice
- copii sub 2 ani (hepatotoxicitate letală)

Reacţii adverse:

SNC	G – I	Hematologic	
sedare, ataxie, somnolenţă, hiperexcitabilitate cefalee, insomnie, depresie, cefalee, modificări comportamentale, otoragie, diplopie, nistagmus	toxic hepatic, epistaxis greţuri, vărsături, diaree, hipersalivaţie, crampe abdominale, pancreatită	supresie medulară, leucopenie, hemoragii, trombocitopenie	peteşii, alopecie, prurit, rash, erupţii cutanate, prurit, fotosensibilitate

GABAPENTIN

Posologie:
- iniţierea tratamentului: prima zi – 300 mg de 2 ori/zi; a doua zi – 300 mg de 3 ori/zi; a treia zi – 300 mg dimineaţa şi la prânz şi 600 mg seara.
- continuarea tratamentului – în funcţie de răspuns, se poate creşte treptat până la 1800 mg sau, în unele cazuri, chiar la 2400 mg

  NEURONTIN® (Godecke, Germania): caps. 100 mg, 300 mg sau 400 mg

Indicaţii:
- epilepsia parţială
- ca tratament adiţional altor anticonvulsivante
- durere neuropatică
- durerea ce are la bază disfuncţia sistemului simpatic

Precauţii:
- asocierea cu antiacide scade absorbţia sa, deci se va spaţia administrarea celor două medicamente la interval de cel puţin 2 ore

Efecte adverse:

SNC	G – I	C – V	GU	Hematologic
somnolență, oboseală, dizartrie, ataxie, astenie, cefalee, amnezie, tremor, nistagmus, ambliopie, diplopie, nervozitate, incoordonare motorie	greață, vărsături, uscăciunea gurii, constipație, dispepsie, creșterea apetitului	edeme, vasodilatație	impotență	leucopenie

11.2.4. Hipotensive și spasmolitice

CLONIDINA

Posologie:

- oral: inițial 50-75 mcg de 2 ori/zi; se crește gradat, la nevoie, până la 300-400 mcg/zi
  CLONIDINA (România) comp. 100 mcg, flacon × 50
  CLONIDINA® (Sintofarm, România) comp. 150 mcg, flacon × 50 sau × 1000
  CLONIDINA CLORHIDRAT ® (Promedica, România) comp. 75 mcg
  HAEMITON ® (AWD, Germania) comp. 75 mcg sau 300 mcg
  CATAPRES – fiole 100 mcg/ml; tablete: 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg
  CATAPRES – TTS – cu condiționare pentru aplicare transdermică: TTS-1 (eliberează 0,1 mg/24 ore); TTS-2 (eliberează 0,2 mg/24 ore); TTS-3 (eliberează 0,3 mg/24 ore)
  DIXARIT
  DURACLON

Indicații:

- HTA esențială în toate fazele
- HTA secundară
- durerea neuropatică refractară la alte tratamente
- durerea neoplazică
- sindromul de abstinență la opiacee
- profilaxia cefaleei vasculare
- adjuvant în combaterea simptomatologiei la menopauză
- colite ulcerative
- nevralgii diverse

Contraindicații:

- sarcină
- asociere cu alcool, hipnotice

Precauții:

- insuficiență renală, hepatică
- scleroză cerebrală, coronariană, bradicardie, infarct de miocard recent

Efecte adverse:

SNC	G – I	C – V	G – U
somnolenţă, sedare, astenie, depresie, ameţeli, agitaţie	hiposalivaţie, gură uscată, anorexie, greţuri, vărsături, constipaţie	bradicardie, rebound hipertensiv sever, hipotensiune ortostatică	impotenţă, pierderea libidoului, retenţie urinară

PAPAVERINA

Posologie:
- adulţi: p.o. 100 mg de 2-3 ori/zi:
- s.c. sau i.m. 40-80 mg la 6 ore
- i.v. în urgenţe, 40 mg diluate în glucoză 5% injectare în 5-10 minute
- la copii: 6 mg/kg/zi sau 200 mg/m^2/zi divizate în 3-4 prize

PAPAVERINA (Aesculap, România) comprimate 50 mg
PAPAVERINA (Arcatim, România) comprimate 100 mg
PAPAVERINA (Olfarm, România) comprimate 100 mg
PAPAVERINA (Sicomed, România) comprimate 100 mg, cutie × 30; sol. inj. 40 mg/ml – 1ml cutie 10 fiole
PAPAVERINA CLORHIDRAT (Sintafarm UF Remedia, România): comprimate 200 mg

Indicaţii:
- colici biliare, renale, gastrice, intestinale
- dismenoree
- tulburări circulatorii cerebrale de natură spastică sau aterosclerotică
- retinopatii, migrenă, sindrom Méniere
- sindrom anginos, stare postinfarct
- constipaţie spastică

Contraindicaţii:
- administrare sub formă injectabilă în caz de hipertensiune intracraniană şi bloc AV

Precauţii:
- glaucom
- hipertrofia de prostată

Efecte secundare:

SNC	G – I	C – V	G – U	HS
depresie respiratorie (inj. i.v.), somnolenţă, ameţeli cefalee	constipaţie, jenă epigastrică	aritmii bl. A-V colaps (inj. i.v.)		

Observaţii de folosire:
- precipită în soluţia ce are un pH > 6

- nu se asociază cu medicamente stimulante beta adrenergice, pentru că poate produce aritmii
- accentuează efectul hipotensor al medicamentelor antihipertensive

ATROPINA

Posologie:
- adulţi: s.c. 0,25-1 mg 1-2 ori/zi
- i.v. – în urgenţe
- preanestezie: 0,02 mg/kg, cel mult 0,5 mg în total
- i.m. cu 30-60 minute înaintea inducţiei
- în aritmii cardiace 0,4-1 mg i.v.
- copii: s.c. 1-7 ani, 0,2-0,4 mg de 1-2 ori/zi
  7-15 ani, 0,5-1 mg de 1-2 ori/zi
- preanestezie la fel ca la adulţi
- în aritmii cardiace i.v. 0,01-0,03 mg/kg
  ATROPINĂ SULFURICĂ (Biofarm, România): sol. 1‰ (pentru adulţi) 10 fiole × 1 ml × 0,001 g;
  sol. 0,25‰ (pentru copii) 100 fiole × 1 ml × 0,00025 g
  FOLADON® (Biofarm, România) – alcaloizi totali din rădăcină de Belladona: 0,25 mg – comprimate 20.

Indicaţii:
- antispastic în colici abdominale, biliare, urinare, dureri ulceroase; de regulă se asociază cu medicamente antisecretorii în boala ulceroasă (este avantajoasă în cazuri selecţionate, rezistente la alte antisecretorii)
- în oftalmologie, pentru midriază terapeutică (în irite, iridociclite)
- în preanestezie, ca medicaţie preoperatorie
- în blocul atrioventricular, în bradicardia sinusală
- sindrom de sinus carotidian
- antidot în intoxicaţia cu substanţe organofosforice
- în sindromul de hipertensiune intracraniană
- adjuvant în tratamentul bolii Parkinson şi în pseudoparkinsonismul medicamentos
- adjuvant în tratamentul miasteniei gravis
- dismenoree

Contraindicaţii:
- glaucom
- adenom de prostată
- scleroză coronariană
- stenoză pilorică
- esofagită de reflux
- astm bronşic vechi

Precauţii:
- la copii sub 12 ani

Efecte secundare:

SNC	G – I	C – V	G – U	HS
tulburări de vedere, fotofobie	uscăciunea gurii, constipaţie		dificultăţi de micţiune	

BUTILSCOPOLAMINĂ

Posologie:
- adulţi: p.o. 10-20 mg de 3-4 ori/zi
- i.m. sau i.v. lent 10-30 mg/zi
- rectal 10-50 mg/zi
- copii (peste 3 ani): p.o. 5-10 mg de 1-3 ori/zi
- i.m. 2,5 mg de 1-3 ori/zi
- rectal – 7,5-22,5 mg/zi

BUSCOPAN® (Boehringer, România) drajeuri 10 mg
BUSCOVITAL® (Vitalie, România) comprimate 10 mg
SCOBUT® (Magistra – Geneve – România) comprimate 10 mg
SCOBUTIL® (Antibiotice – România): comprimate 0,01 g; supozitoare adulţi: 6 × 0,01 g; copii: 6 × 0,0075 g.
SCOBUTIL® (Sicomed, România): comprimate 10 mg, cutie × 20 buc.; fiole 10 × 1 ml × 0,01 g (sol. 1%)
SCOBUTIL® (Sintofarm – Remedia, România) – comprimate 10 mg
USCOSIN® (Sintofarm, România) – comprimate 10 mg

Indicaţii:
- colici biliare, intestinale, urinare
- spasm piloric sau cardial
- ulcer gastroduodenal
- colită
- dismenoree

Contraindicaţii:
- glaucom
- hipertrofie de prostată cu retenţie urinară
- reflux gastroesofagian prin hernie hiatală
- ileus paralitic
- megacolon
- tahiaritmii supraventriculare (mai ales în cazul injectării substanţei)

Precauţii:
- în cardiopatia ischemică
- hipertiroidie severă (în special în cazul administrării injectabile)
- la asocierea cu chinidină, amantadină sau cu antidepresive triciclice, deoarece intensifică reacţiile adverse

Reacţii adverse:

SNC	G – I	C – U	G – U	HS
tulburări de vedere, fotofobie, sedare (la adm. i.v.)	uscăciunea gurii, constipaţie	tahicardie, hipotensiune ortostatică	dificultăţi de micţiune	

11.3. Prezentarea paraanalgezicelor

NITROGLICERINA

Posologie:

- sublingual 1/2-1 comprimat sau 1-3 picături (soluţie alcoolică perlinguală 1% – flacoane 95% ml) – în timpul crizei de angină pectorală sau imediat înaintea efortului provocator.
- extern – pe tegumente (partea internă a braţelor, toracele anterior, abdomen, câte 2-3 g de unguent = 10-15 cm) (unguent cu nitroglicerină 4% – tub 15 g) de 2-3 ori/zi la 6-8 ore interval.
- p.o. – comprimate – 1 comprimat retard de 2-3 ori/zi.
- transdermic – se pot da o dată pe zi, timp de 8-12 ore (discontinuu) sau timp de 24 ore (continuu).
- spray oral – în criză, 1 puff pe limbă, se repetă la nevoie la 3-5 minute cel mult de 3 ori în 15 minute.
- i.v. în perfuzie – 1 fiolă a 10 mg nitroglicerină se diluează cu ser fiziologic sau cu glucoză izotonă în concentraţie de 0,025-0,1‰ (25-100 µg nitroglicerină/ml) în ritm de 0,75-8 mg/oră începând de la doze mici de 5 µg/minut.

AQUA – TRINITROSAN ® (Merck, Germania): fiole 1 mg/ml – 10 ml se administrează numai diluat minim 1:4 în ser fiziologic sau cu glucoză 5% sau 10% pentru maxim 3 zile.

LENITRAL® (Besins. Isconesco, Franţa): soluţie perfuzabilă 1,5 mg/ml, 2 ml sau 10 ml; capsule retard – 2,5 mg sau 7,5 mg

MAYCOR – NITRO – SPRAY® (Parke – Davis, Germania): aerosoli 50 mg/doză – 15,3 g = 250 doze

NITRO MACK® (MACK, Germania): soluţie injectabilă – 1 mg/ml – 5 ml

NITRO MACK RETARD® (MACK, Germania): capsule retard 2,5 mg sau 5 mg; cutii × 50 sau 100 buc.

NITRODERM TTS® 5 sau 10 (Ciba, Elveţia): patch transdermic 25 mg sau 50 mg, ce eliberează respectiv 5 mg, 10 mg nitroglicerină/24 ore, în funcţie de suprafaţa de contact ce poate fi 10 cm^3 sau 20 cm^3.

NITROGLICERINĂ (Sicomed, România): comprimate de 20 × 0,5 mg

NITROMINT® (Egis, Ungaria): aerosoli 1% – 0,4 mg/doză

NITRORETARD® (Faran, Grecia): capsule de 2,5 mg

TRINITROSAN® (Merck, Germania): fiole de 5 mg/ml în etanol 77% cu 2 g ulei de ricin.

Indicaţii:
- tratamentul crizei de angină
- tratamentul formelor severe de angină (instabilă, angină vasospastică)
- profilaxie imediată şi de durată a crizelor de angină
- profilaxie înainte de efort
- infarct miocardic
- insuficienţă cardiacă stângă cu E.P. acut
- HTA gravă
- în cursul intervenţiilor coronariene sau în neurochirurgie

Contraindicaţii:
- hipotensiune arterială
- hipotensiune intracraniană
- şoc, hipovolemie, anemie severă
- hemoragie cerebrală
- traumatisme craniocerebrale
- hipersensibilitate la nitraţi sau la derivaţii acestora

Precauţii:
- insuficienţă hepatică şi renală
- hipotiroidie

Observaţii de folosire:
- asocierea cu medicamente antihipertensive, cu diuretice sau cu băuturile alcoolice poate determina scăderea marcată a tensiunii arteriale
- în cazul administrării sublinguale, în lipsa efectului, se poate repeta administrarea unui comprimat la 5 min., până la maxim trei administrări, iar dacă durerea nu cedează nici în acest caz, este necesar de urgenţă consult de specialitate
- administrarea nitroglicerinei sub formă de perfuzie i.v. se face obligatoriu cu monitorizarea tensiunii arteriale, frecvenţei cardiace şi sub controlul EKG. Scăderea presiunii sistolice sub 100 mm Hg impune oprirea perfuziei
- în cazul administrării pe tegumente poate produce apariţia toleranţei, astfel încât administrarea se va face cu pauze (de 1 săptămână), iar la apariţia cianozei în cursul tratamentului cu Nidroderm TTS în doze mari se impune verificarea de urgenţă a nivelului sanguin al hemoglobinei. De asemenea, se evită întreruperea bruscă a tratamentului cu nitriţi pentru a evita riscul apariţiei unei crize anginoase
- nitroglicerina se administrează cu prudenţă la conducătorii auto (pentru că produce cefalee şi tulburări de atenţie, mai ales la începutul tratamentului)

Efecte adverse:

SNC	G – I	C – V	G – U	HS
cefalee pulsatilă, ameţeli, lipotimie	greaţă, vărsături	hipotensiune ortostatică, tahicardie reflexă, vertij		congestia feţei, bufeuri de căldură, senzaţie de sufocare, slăbiciune, prurit, eritem minor, alergii cutanate

OXIDUL DE MAGNEZIU
(Magnezia austa)

Posologia:
- p.o. oxidul de magneziu 0,25-0,5 g
  TRISILICALM® (Sicomed, România) – comprimate 50 × 0,50 g sau cutie cu 100 buc.

Indicaţii:
- gastrită hiperacidă
- ulcer gastric şi duodenal
- esofagită de reflux

Contraindicaţii:
- gastrită hipoacidă
- boli inflamatorii ale colonului
- boli diareice
- insuficienţă renală

Efecte adverse:
- diaree la doze mari

Observaţii de folosire:
- se administrează oral sub forma comprimatelor care se sug, la 1 oră şi la 3 ore după mese şi în funcţie de necesităţi
- nu se asociază cu comprimate enterosolubile
- a se evita administrarea o dată cu tetraciclina sau cu digoxina, cărora le scade absorbţia intestinală. Administrarea acestora se poate face cu o oră sau cu trei ore după Trisilicalm

HIDROXIDUL ŞI FOSFATUL DE ALUMINIU

Posologie:
- p.o.: hidroxidul de aluminiu 0,5-1 g o dată; fosfatul de aluminiu 0,4-0,8 g
- dozele se pot repeta la 2-4 ore
  ALU – PHAR® (Pharma – Plus, Elveţia) – aluminiu hidroxilat: suspensie cu 320 mg/ml, flacon × 500 ml
  ALUMINIU HYDROXIDE (Rima Pharmaceuticals, Irlanda): comprimate 500 mg

Indicaţii:
- gastrită hiperacidă
- boli inflamatorii ale colonului

Efecte adverse:
- diminuarea tranzitului intestinal

Observaţii de folosire:
- se administrează între mese şi seara la culcare
- nu se asociază cu comprimate sau drajeuri enterosolubile
- impiedică absorbţia fosforului
- diminuează absorbţia fierului

Scanned with OKEN Scanner

CARBONATUL DE CALCIU

Posologie:
- p.o. 0,5 g, de mai multe ori pe zi, la nevoie până la 1-10 g/zi

Indicaţii:
- hiperaciditate gastrică
- ulcer gastric
- diaree de fermentaţie
- intoxicaţie cu acizi

Contraindicaţii:
- gastrită hipoacidă
- boli inflamatorii ale colonului

Observaţii de folosire:
- se păstrează în recipiente bine închise la loc uscat
- nu se asociază cu comprimate sau drajeuri enterosolubile

Efecte adverse:
- la doze mari determină creşterea secundară a acidului clorhidric gastric (rebound acid)
- hipercalcemie
- alcaloză
- constipaţie

ALMASILAT
(Alumino-magneziu silicat hidrat)

Posologie:
- p.o. 1-3 g de 3-5 ori/zi, după nevoie

Gelusil® şi Gelusil Liquid® (Gödecke, Germania): comprimate 0,55 g silicat hidrat de aluminiu şi magneziu; suspensie 1 ml conţinând 0,72 g silicat hidratat de aluminiu şi magneziu, flacon × 200 ml

GELUSIL – LAC® (Gödecke, Germania): comprimat 0,5 g silicat hidratat de aluminiu şi magneziu

TRI-ON GEL®: gel cu 30% aluminiu silicat de magneziu şi de calciu amorf de sinteză, cutii × 20 plicuri × 10 ml gel (3 g pulbere). Flacon × 360 ml gel (10 ml gel = 3 g pulbere)

Indicaţii:
- gastrită hiperacidă
- ulcer gastric şi duodenal

Contraindicaţii:
- gastrită hipoacidă

HIDROTALCIT
(Alumino-magneziu hidroxi-carbonat hidrat)

Posologie:
- p.o. 0,5-1 g, cu repetare de mai multe ori pe zi

TALCID® (Bayer, Germania): comprimate masticabile 500 mg

Indicaţii :
- gastrită hiperacidă
- ulcer gastric şi duodenal

Contraindicaţii :
- gastrită hipoacidă
- boli inflamatorii ale colonului

Observaţii de folosire :
- se administrează 1-2 comprimate masticabile la 2 ore după masă, înainte de culcare sau la apariţia senzaţiei dureroase

CAPITOLUL 12

ANESTEZICELE LOCALE

Cireşica Diaconescu,
Victor Diaconescu, Ostin C. Mungiu

12.1. Anestezicele locale

Anestezicele locale (AL) pot fi definite ca substanţe, agenţi farmacologici care blochează procesul de depolarizare membranară, deci generarea şi propagarea impulsurilor la nivelul ţesutului nervos (dar şi alte ţesuturi excitabile – ţesut cardiac, musculatură scheletică şi ţesutul cerebral). Aceasta este şi cauza majoră care poate induce toxicitatea anestezicelor locale (48, 49).

Acţiunea lor se manifestă după administrare în orice parte a corpului ; prin aplicare topică, infiltrare locală în apropierea unei terminaţii nervoase, a unui trunchi nervos sau prin introducerea în spaţiul subarahnoidian sau peridural dar şi intravenos pentru anestezia regională intravenoasă. Totuşi, o mare varietate de substanţe prezintă şi activitate de anestezic local pe lângă acţiunea lor considerată specifică, cum ar fi : unele α şi ß blocante, anestezice generale volatile, opioizi, barbiturice, tranchilizante, anticonvulsivante (61, 62).

În acest capitol ne vom referi doar la substanţele farmacologice utilizate în anestezie şi care fac parte din grupele *esteri* şi *amide*.

Un bun anestezic local trebuie să întrunească o serie de caracteristici (20, 33) :

– să fie inofensiv pentru filetele nervoase şi să fie inofensiv pentru ţesuturi – toxicitate locală sau generală absentă ;

– potenţă şi eficacitate mare la concentraţii reduse ;

– timp scurt de latenţă ;

– durată mare de acţiune pentru a permite efectuarea manevrelor chirurgicale în condiţii optime ;

– solubil în apă, stabil în soluţie şi la sterilizare ;

– să permită asocierea cu adrenalina sau cu alte substanţe ;

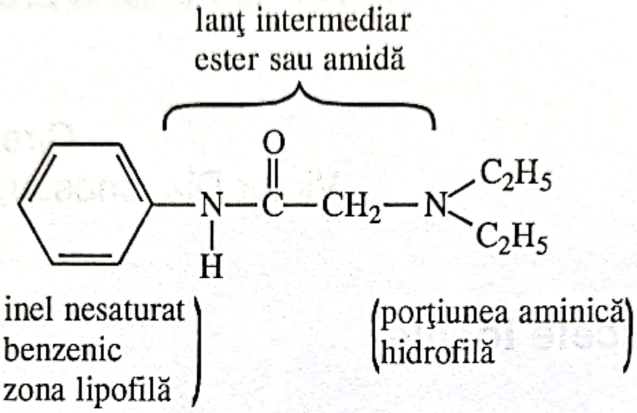
– să nu inducă reacţii atopice.

Până în prezent nu există o astfel de substanţă !

Medicamentele din această clasă sunt substanţe de sinteză care împrumută mare parte din configuraţia primei substanţe utilizate drept anestezic local : *cocaina*. Aceasta este un alcaloid extras din frunzele de Coca-Erythroxyon coca, frunze utilizate de peruani ca leac omnipotent. Alcaloidul a fost extras de Niemann şi utilizat de Koller în 1884, topic în chirurgia oftalmologică.

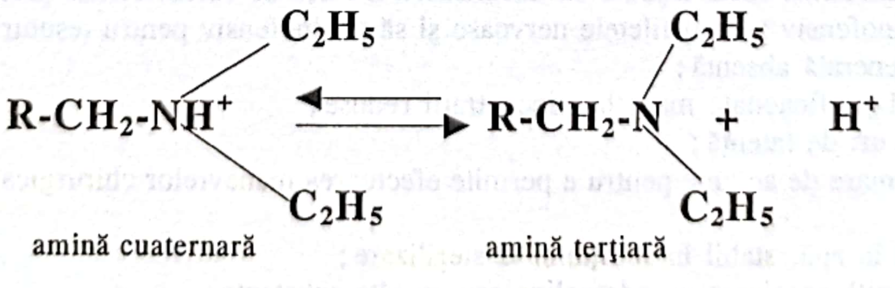
12.1.1. Structura chimică

Molecula tipică pentru un anestezic local este slab bazică, conţinând o porţiune lipofilică aromatică (un inel nesaturat-tip benzenic), o porţiune solubilă în apă de tip amină terţiară sau cuaternară (ambele forme coexistând în soluţia de anestezic) şi un lanţ de legătură, intermediar de tip ester sau amidă (porţiune care induce şi clasificarea lor). Totodată lanţul intermediar este locul de impact enzimatic metabolic: grupa ester fiind metabolizată de colinesteraza plasmatică, iar subsatnţele din grupa amidică sunt metabolizate la nivel hepatic.



Gruparea aromatică, lipofilă asigură traversarea membranei lipidice axonale, etapă foarte importantă pentru acţiunea anestezică. Numărul radicalilor ca şi tipul lor în substituirea inelului aromatic, modifică structura electronică moleculară, afectând solubilitatea (pK substanţei, constantă ce caracterizează capacitatea de ionizare de la nivelul porţiunii aminice), dar şi legarea de proteine şi stabilitatea, rezistenţa legăturii intermediare la hidroliză. Potenţa anestezică este legată în primul rând de liposolubilitatea sa.

În forma terţiară caracteristică aminei, substanţa este puţin solubilă în apă, dar reacţia uşor bazică favorizează combinarea cu acizi, realizând săruri solubile în apă. De aceea pentru utilizare, anestezicele sunt preparate sub forma sărurilor lor, ades hidroclorhdrice. În soluţia apoasă, sărurile hidroclorhidrice sunt ionizate având amine cuaternare pozitive şi un anion clorhidric. Formele ionizate cuaternare coexistă în echilibru la nivelul soluţiei cu forma terţiară neionizată:



Procentul în care cele două forme există în soluţie depinde de pK_a, numită şi constanta de disociere pentru pH-ul mediului din acel moment. Dacă mediul este acid, pH scăzut, echilibrul este în favoarea moleculei încărcate pozitiv.

Gradul de ionizare este important; pentru că forma neionizată este lipofilă cu capacitate crescută de trecere prin membrana lipidică a axonului, prin stratul de mielină şi prin stratul de ţesut conjunctiv care înconjoară fibrele nervoase. Dar ambele forme, atât cea lipofilă, neutră, cât şi forma hidrofilă, cationică ale anestezicului local sunt implicate în blocarea

Scanned with OKEN Scanner

impulsului nervos. Formele cationice au acces la receptori specifici la nivelul porţiunii interne a canalului de Na neuronal străbătând calea apoasă a porului canalului sodic, în timp ce forma neutră interacţionează cu canalul de sodiu prin intermediul porţiunii lipidice a membranei axonului.

Proprietăţile de bază ale substanţelor pot fi manipulate prin modificări ale structurii lor. Astfel, creşterea nivelului de substituţie cu alchil la inelul aromatic sau la amina terţiară, induce mărirea solubilităţii lipidice cu mărirea potenţei anestezice. Alungirea lanţului intermediar creşte de asemenea potenţa, dar şi toxicitatea. Substanţele care conţin esteri de etil-clorprocaina şi procaina sunt rapid metabolizate, având potenţial toxic mic. Modificările moleculare care determină creşterea legării de proteine induc mărirea timpului de acţiune. Dacă substanţa conţine molecule asimetrice de carbon, se descompune în izomeri optici, fiecare enantiomer putând avea calităţi terapeutice şi toxice diferite faţă de amestecul racemic.

Preparatele comerciale sunt săruri clorhidrice dizolvate în apă sterilă sau în ser fiziologic. Soluţia este acidifiată până la un pH de 4,40-6,40, care favorizează apariţia formelor cationice, de amină cuaternară, solubile în apă. Dar creşterea solubilităţii în apă, scade potenţa ; iar creşterea pH soluţiei poate grăbi intrarea în acţiune şi poate să mărească durata de acţiune, cu creşterea riscului de precipitare a substanţei. Se constată totodată creşterea potenţei prin îmbogăţire cu carbon, care induce un efect depresor asupra axonului datorită eliberării de CO_2 prin creşterea concentraţiei formei active cationice la locul de acţiune din interiorul axonului. Fenomenul de difuziune fixând anestezicul în interiorul axonului şi/sau modificând direct locul de fixare la nivelul canalului de sodiu.

Preparatele comerciale care conţin şi adrenalină trebuiesc acidifiate pentru că alcalinizarea determină oxidarea catecolaminelor. Dar alcalinizarea înainte de utilizare reduce foarte puţin concentraţia catecolaminei. Sunt adăugate şi unele substanţe cu rol antioxidant dar care sunt acuzate pentru rolul lor neurotoxic. Substanţele actuale antioxidante nu au acţiune toxică.

În unele preparate se adaugă agenţi antimicrobieni şi antifungici. Aceste preparate sunt contraindicate pentru utilizarea periduraIă sau subarahnoidiană datorită efectelor citotoxice.

12.1.2. *Efectele electrofiziologice ale anestezicelor locale*

Mecanismul principal de acţiune al substanţelor anestezice locale este îndreptat către inhibarea fluxului de ion de sodiu prin membrana celulei nervoase, deşi ele modifică şi fluxul de ioni de calciu şi potasiu la nivelul acestor membrane excitabile. Pentru blocarea generării şi conducerii potenţialelor de acţiune, aceste substanţe trebuie să modifice funcţionarea canalelor ionice care traversează membrana neuronală. Fiind multe substanţe care prezintă acţiune de anestezic local, pare puţin probabil ca toate să acţioneze prin blocarea transportului de sodiu în acelaşi mod. Astfel, sunt mai multe teorii care încearcă să explice aceste acţiuni.

O primă teorie sugerează că dislocarea calciului de pe localizarea membranară care controlează permeabilitatea pentru sodiu ar fi mecanismul de acţiune al anestezicului local. Din această supoziţie s-ar putea crede că un nivel crescut de calciu extracelular induce antagonizarea acţiunii blocante a anestezicului ; iar o concentraţie redusă determină creşterea acţiunii anestezice. Din datele clinice nu reiese o interrelaţie între substanţa anestezică locală şi concentraţia de calciu din spaţiul perineuronal (68).

O a doua teorie aduce aplicarea regulii Meyer-Overton pentru anestezice locale.

Aceasta sugerează că difuziunea moleculelor lipofilice la nivelul componentelor lipidice ale membranei neuronale creşte volumul membranar până la un nivel „critic" care interferează cu transportul de sodiu transmembranar. S-a demonstrat că anestezicele locale cresc volumul membranei lipidice, dar şi fluiditatea membranară. Nu a putut fi dovedit pentru toate clasele de anestezice locale valabilitatea acestei teorii şi se presupune că anestezicele ionizate şi

cele neionizate au locuri diferite de acţiune, iar modificarea de volum membranară poate fi importantă doar pentru acţiunea substanţelor neionizate (10).

O a treia teorie sugerează inducerea de modificări la nivelul potenţialului de suprafaţă. Suprafaţa axolemei este încărcată negativ faţă de interiorul membranar. Sarcinile negative atrag cationii de tipul sodiului şi calciului, care prin interacţiunile produse la nivelul potenţialului transmembranar asigură potenţialul de repaus prezent. Atragerea substanţelor cationice ale anestezicelor locale la membrană induce modificarea alinierii la interfaţa membrană-apă, cu partea aromatică la lipidele membranare, orientând porţiunea hidrofilă încărcată electric spre faza adiacentă apoasă. Astfel, se neutralizează sarcinile negative de pe suprafaţa membranară în grade diferite cu alterarea potenţialului transmembranar. Această teorie nu explică capacitatea substanţelor neutre ca benzocaina de a bloca impulsul nervos (50).

Fiind diferite tipuri de molecule, poate fi vorba de mecanisme diferite de acţiune, deci fiecare teorie poate fi adevărată.

Dar teoria cel mai mult apreciată este legată de inhibiţia canalelor de sodiu comandate de modificările tensionale, prin fixarea moleculei de anestezic la receptorii localizaţi chiar în canalul de sodiu şi care închide canalul necesar iniţierii potenţialului de acţiune (12). Structura canalului sodic este dată de o lipoglicoproteină care străbate membrana neuronală, având un por apos capabil de a distinge ionul de sodiu de ceilalţi ioni, fiind selectiv permeabil pentru sodiu. Proprietatea sa electrică dată de macromoleculele care îl compun permit modificări de configuraţie, urmând schimbările potenţialului de acţiune şi influenţând conductanţa de sodiu prin sarcolemă (33).

Imediat după un potenţial de acţiune, multe din canalele de sodiu sunt inactive şi nu pot fi redeschise de modificarea voltajului. De aceea, o dată depolarizată de un potenţial de acţiune, membrana nu poate conduce un alt impuls până nu se repolarizează, permiţând canalelor de sodiu inactivate să revină în stare de repaus. Dacă nu sunt suficiente canale în stare de repaus, nu poate fi produs un curent de sodiu suficient pentru un alt potenţial de acţiune. Aici apare proprietatea numită *blocare dependentă de acţiune sau de frecvenţă*, fenomen prin care blocarea neuronală indusă de substanţa anestezică încărcată electric creşte cu depolarizările repetate (16).

Se consideră că moleculele anestezice blochează influxul de sodiu într-un mod dependent de frecvenţă, pentru că acestea câştigă accesul la receptorul din canal tocmai pentru că porul de sodiu este deschis prin acţiune. Eliminarea inhibiţiei necesită, de asemenea, un canal deschis pentru a permite pătrunderea moleculei. Diferit, compuşii anestezici neutri nu prezintă blocare dependentă de frecvenţă, aceasta fiind rezultatul independenţei acestor molecule la faza apoasă, având acces la locul de fixare din canal prin mediul lipidic al interiorului membranar (68). Se discută şi posibilitatea ca anestezicele locale să inducă canalele de sodiu într-o formă inactivă, fixându-se preferenţial de canalele care au fost deja inactivate, oprind revenirea lor la o stare de repaus capabile de o configurare favorabilă depolarizării. Există şi posibilitatea legării substanţelor anestezice de canale aflate în stare de repaus prevenind activarea lor, dar acest mod de acţiune pare mai rar.

Descoperirea acestor tipuri de legare a dus la *ipoteza receptorului modular*. Tipurile variate de mod de acţiune determină mărimea blocării. Totuşi, nu este clar unde este localizat receptorul de legare pentru anestezic în canalul de sodiu.

12.1.2.1. Blocarea diferenţială

S-a observat de mult timp că blocarea funcţiei neuronale nu este uniformă pentru toate funcţiile nervoase, ceea ce a indus conceptul de blocare diferenţială. S-a considerat că este

vorba de o relativă vulnerabilitate a diferitelor fibre faţă de activitatea de blocare a anestezicelor, diametrul fibrelor fiind elementul care este invers proporţional cu susceptibilitatea de blocarea de către anestezic.

O explicaţie pentru susceptibilitatea relativă a diferitelor tipuri de fibre implică conceptul de *siguranţa conducerii*. Diferenţa de potenţial este mai mare decât potenţialul-prag faţă de membrana adiacentă, ceea ce-i asigură o margine de siguranţă pentru transmisia continuă a potenţialului de acţiune.

Raportul dintre schimbarea voltajului pentru impulsul nervos şi potenţialul-prag de acţiune al membranei adiacente este numit *factor de siguranţă*. Dacă valoarea lui scade sub 1, transmisia nu se propagă, aşa cum se întâmplă după utilizarea anestezicelor locale. Factorul de siguranţă este mai mic pentru fibrele subţiri mielinizate comparativ cu fibrele groase, arătând că sunt mai susceptibile la blocare. Blocarea apare la fibrele groase mielinizate dacă inhibiţia se realizează la nivelul a doi, trei noduli Janvier, care sunt mai apropiaţi în cazul fibrelor mai subţiri. Factorul de siguranţă trebuie să fie mai mare pentru fibrele nemielinizate, pentru că doar aria imediat adiacentă trebuie să primească depolarizarea-prag pentru propagarea impulsului, în timp ce pentru fibrele mielinizate, curentul produs la un nodul este suficient pentru a depolariza membrana la nivelul nodulului următor. Acest lucru explică relativa rezistenţă a fibrelor nemielinizate la acţiunea anestezicelor locale.

Factorul de siguranţă pentru o fibră nervoasă este variabil în funcţie de localizarea de-a lungul fibrei, nivelul de activitate, tensiunea CO_2 locală şi gradientul ionic local. Din cauza tuturor acestor factori, efectul anestezicului local asupra diferitelor fibre este un fenomen dinamic.

De aceea, supoziţia că fibrele A care ar fi trebuit să fie cele mai sensibile, iar fibrele C cele mai rezistente la acţiunea anestezicului local nu se verifică în clinică. Aceasta poate fi reflectarea vitezei relative de apariţie a blocului la diferitele tipuri de fibre pentru aceeaşi concentraţie de anestezic local. Datorită vitezei mici de pătrundere prin teaca de mielină, viteza blocului pentru fibrele A este redusă comparativ cu fibrele C, fiind dependent de pK_a.

Totuşi utilizarea de concentraţii crescute dintr-o substanţă anestezică va induce o blocare mai rapidă datorită producerii unui gradient mare de difuziune. Utilizarea unei concentraţii reduse de anestezic va induce producerea unui bloc diferenţial al fibrelor. Blocul diferenţial este explicat de numărul de noduli Janvier scăldaţi de substanţă, dar şi de aranjarea fibrelor nervoase la nivelul nervului periferic.

12.1.3. Farmacocinetică

12.1.3.1. Dispoziţia locală

Cantitatea de anestezic care ajunge la nerv depinde de locul de injectare faţă de nerv. Substanţa trebuie să difuzeze prin ţesutul conjunctiv, ţesutul adipos, pentru a ajunge la nerv. Aceste bariere variază cu localizarea nervului.

Pentru spaţiul subarahnoidian, o cantitate mică de anestezic injectată în lichidul care înconjoară radăcinile nervoase va induce un bloc important.

În cazul plexului brahial sau sciatic, nervii sunt înconjuraţi de fascii şi ţesut adipos, iar inducerea blocului necesită introducerea unei cantităţi mari de anestezic.

Ceea ce este important de reţinut este necesitatea injectării unei concentraţii minime pentru asigurarea unui gradient care să permită difuziunea şi pentru penetrarea substanţei în nerv, ca şi un volum minim pentru răspândirea substanţei în jurul nervului.

12.1.3.2. Difuziunea

În timpul acestui proces, anestezicul este diluat prin absorbţie în ţesut, sânge şi limfă. Deşi substanţele cu moleculă mică difuzează mai repede, diferenţele între substanţele anestezice nu sunt foarte mari, încât nu sunt diferenţe semnificative în acest domeniu.

Toate anestezicele locale au un pK_a mai mare decât pH fiziologic, şi atunci substanţele injectate sunt ionizate-hidrofile, deci cu difuziune mai lentă. Alcalinizarea soluţiei creşte proporţia de anestezic neionizat şi facilitează difuziunea. Anestezicul combinat cu adrenalină are un pH mai redus şi difuzează mai lent, iar acidoza locală (infecţie, de ex.) întârzie difuziunea datorită creşterii ionizării.

Anestezicele cu solubilitate mare în lipide ar trebui să pătrundă mai repede prin membrană şi să aibă potenţă mai mare cu durată mai mare de acţiune ; totuşi difuziunea este întârziată de legarea de locuri nespecifice – grăsime, ţesut muscular.

În concluzie, difuziunea fiind influenţată de multipli factori, diferă de datele anticipate teoretic.

12.1.3.3. Cinetica blocului nervos

Studiile pe filete izolate sugerează că sensibilitatea depinde de diametrul fibrei. Astfel, în utilizarea clinică, ordinea în care ar trebui să apară blocarea funcţiilor nervoase ar fi următoarea : transmisia nociceptivă, apoi s-ar produce anestezie, apoi apare pareză şi la urmă paralizie. Dar de fapt, la plexul brahial, de exemplu, mai întâi apare pareza şi apoi analgezia (14).

Această discrepanţă poate fi lămurită : substanţa trebuie să difuzeze la nerv pentru a determina blocarea. Iniţial concentraţia la exterior este mai mare decât în interior, fibrele de la nivelul mantalei de la exterior sunt blocate iniţial, iar apariţia anesteziei este dinspre partea proximală către partea distală. Fibrele motorii sunt de obicei la exterior în trunchiul nervos, iar fibrele senzoriale sunt în centru.

În cazul anesteziei regionale, apariţia blocului este diferită pentru că problemele de difuziune dispar.

Potenţa AL, dar şi toxicitatea lor este măsurată comparativ cu procaina, pentru care valorile de consens sunt 1.

Substanţă	Propriet. blocului de conducere			Proprietăţi fizico-chimice		
	Potenţă	Apariţie	Durată	pKa	Solubilitate lipidică	Legare proteică
pr-Procaina	1	1	1	8,9	0,6	5,8
pi-Mepivacaina	2	1	1,5	7,6	1	77
Prilocaina	3	1	1,5	7,7	0,8	55
Clorprocaina	4	0,8	0,75	8,7	-	-
Xilina	4	0,8	1,5	7,7	2,9	64
pm-Tetracaina	16	2	8	8,5	80	76
Bupivacaina	16	0,6	8	8,1	28	95
Etidocaina	16	0,4	8	7,7	141	94

pr=potenţă redusă ; pi=potenţă intermediară ; pm=potenţă mare

12.1.3.4. Absorbţia sistemică

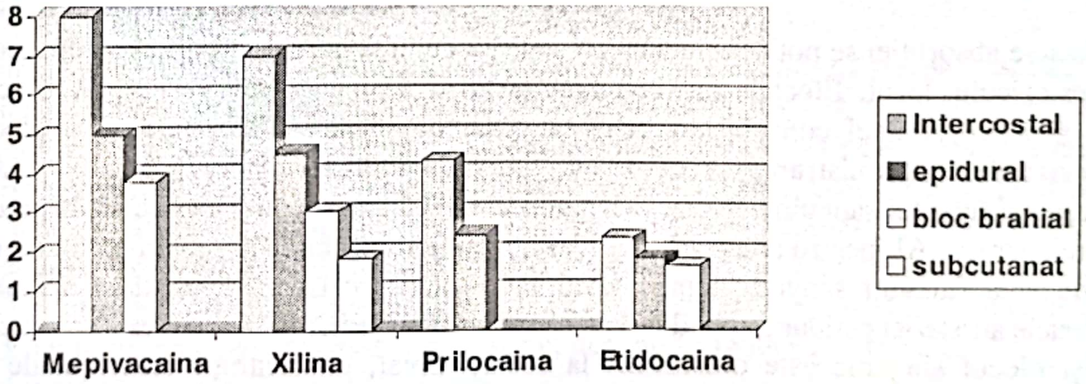
Acesta este un element important pentru determinarea nivelului maxim al concentraţiei sanguine. Elementele care influenţează cel mai mult absorbţia sunt: doza totală de anestezic, locul injectării, proprietăţile fizico-chimice ale substanţei, asocierea unui vasopresor.

Viteza de absorbţie variază cu localizarea injectării, fiind în ordine descrescătoare, după cum urmează: spaţiu intercostal > zona caudală > spaţiul peridural > plex brahial > bloc femural sau sciatic. Viteza de absorbţie variind în funcţie de vascularizaţia zonei în care se injectează substanţa. Absorbţia foarte rapidă existând la nivelul zonei paracervicale, stratului subcutanat vaginal, iar la nivelul ţesutului subcutanat abdominal fiind absorbţie minimă. Dar deşi spaţiul peridural este bine vascularizat comparativ cu cel subarahnoidian, concentraţiile sanguine nu diferă semnificativ între ele.

Proprităţile AL pot influenţa semnificativ absorbţia: bupivacaina, etidocaina induc un grad mai mare de vasodilataţie comparativ cu xilina, mepivacaina, ceea ce ar trebui să crească nivelul lor sanguin. Dar nivelul atins pentru aceeaşi cantitate de anestezic introdus la nivel peridural este la jumătate pentru bupivacaină faţă de xilină. Difernţa este determinată de fixarea tisulară locală determinată de solubilitatea în lipide (59).

Adăugarea de vasoconstrictoare reduce absorbţia în special pentru substanţele cu durată medie de acţiune-xilină, mepivacaină.

Modificările de debit cardiac care induc modificări de flux sanguin vor influenţa absorbţia.



ordonata reprezintă nivelul sanguin atins, exprimat în μg/ml

12.1.3.5. Distribuţie şi eliminare

Dacă anestezicul local este absorbit în sânge, este distribuit iniţial la nivelul plămânului, unde atinge o concentraţie crescută datorită solubilităţii sale mari la acest nivel. Datorită acestui fapt, cantitatea de substanţă care rămâne în circulaţie chiar injectată accidental este redusă, ceea ce reprezintă un element protectiv (8).

Celelalte elemente care intervin în farmacocinetică sunt identice pentru toate substanţele şi nu prezintă interes pentru lucrarea de faţă.

12.1.3.6. Legarea de proteine

Elementul care poate este important de amintit este transferul placentar. Raportul scăzut al concentraţiei sanguine făt/mamă pentru bupivacaină, comparativ cu cel al amidelor cu acţiune scurtă, este determinat de legarea unei cantităţi duble de bupivacaină de proteinele plasmatice materne; de aceea, bupivacaina este mai sigură pentru gravidă şi făt decât alte anestezice locale (9).

12.1.3.7. Clearance-ul

Anestezicele locale amidice sunt metabolizate la nivel hepatic, viteza eliminării fiind dependentă de fluxul sanguin hepatic.

Anestezicele locale de tip ester sunt metabolizate de către colinesterazele plasmatice şi hepatice.

Unii metaboliţi ai anestezicelor locale sunt farmacologici activi; monoetilglicinexilidid (MEGX), metabolit al xilinei, este aproape echipotent cu substanţa din care provine şi poate contribui la apariţia toxicităţii CNS. Din fericire, nivelul plasmatic al MEGX este 1/6-1/4 din concentraţia xilinei, iar timpul de înjumătăţire este identic cu cel al xilinei. Acumularea metabolitului se poate produce la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, inducând fenomene toxice chiar dacă xilina era administrată în doză terapeutică.

12.1.3.8. Efectele absorbţiei anestezicului local şi al blocului neuronal

Efectele absorbţiei se pot acumula cu efectele blocului neuronal, modificând farmacocinetica anestezicului local. Efectele maxime sunt descrise după anestezie peridurală toracică înaltă ca şi în cazul unei concentraţii mari sanguine de anestezic. Nu totdeauna efectele sunt previzibile: administrarea iv de xilină sau bupivacaină reduce rezistenţa splahnică cu creşterea fluxului sanguin hepatic. S-ar putea crede că un fenomen identic se va produce după administrarea AL pentru anestezia peridurală; dar administrarea în spaţiul peridural determină reducerea fluxului sanguin hepatic datorită creşterii rezistenţei vasculare splahnice (10). Efectele anesteziei peridurale pot diferi de efectele sistemice induse de anestezia subarahnoidiană; deşi blocul simpatic este determinat la acelaşi nivel, concentraţia sanguină de anestezic local este mai mare după anestezia peridurală.

La nivel placentar, anestezicele locale reduc fluxul sanguin datorită vasoconstricţiei induse, dar şi prin contracţia miometrului. Acest fenomen este minor după anestezia peridurală, dar este semnificativ după blocul paracervical sau după injectarea iv accidentală.

12.1.3.8.1. Factori fiziopatologici

Reducerea debitului cardiac scade volumul de distribuţie şi clearance-ul anestezicelor locale, probabil prin modificarea fluxului sanguin hepatic. De aceea, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, chiar perfuzarea unor doze minime de lidocaină, de exemplu, poate determina niveluri sanguine potenţial toxice. Totuşi nivelurile plasmatice după anestezia peridurală sunt mai mici în cazul debitului cardiac redus, datorită reducerii absorbţiei. Dar pentru siguranţă se recomandă utilizarea unei doze totale minime în anestezia regională la pacienţii cu debit cardiac scăzut (76).

Scanned with OKEN Scanner

Disfuncţia hepatică reduce metabolizarea şi eliminarea tuturor anestezicelor, dar disfuncţia renală nu influenţează prea mult nivelul lor. Activitatea colinesterazei este redusă la nou--născut, în timpul sarcinii, la pacienţii cu disfuncţie hepatică şi renală, dar se estimează că în general activitatea este suficientă pentru o metabolizare satisfăcătoare care să nu determine acumulare importantă a substanţei anestezice. Această apreciere nu este valabilă în cazul administrării accidentale intravenoase!

Modificările legate de înaintarea în vârstă vor induce reducerea volumului de distribuţie, legarea de proteine, rata de eliminare, fiecare contribuind la creşterea nivelului plasmatic. De aceea prima doză nu este necesar de a fi micşorată, dar următoarele doze, da.

La copii, timpul de injumătăţire este prelungit de două, trei ori la nou-născuţi; dar peste şase luni eliminarea se apropie de cea a adulţilor (14).

Modificările acido-bazice exercită influenţe complicate. Acidoza creşte nivelul anestezicului în ţesut. Forma neionizată trece membranar, devine ionizată mai mult intracelular unde pH este mai scăzut decât extracelular, iar forma ionizată este blocată aici, concentraţia sa devenind mare. Ce se întâmplă este un aspect speculativ, pentru că se consideră forma ionizată intracelular ca activă. Dacă este aşa, ar trebui să apară un efect farmacologic crescut şi prelungit.

Identic, acidoza fetală determină creşterea transferului de la mamă la făt, dar nivelul sanguin nu este mai mare comparativ cu nivelul existent la fătul normal, probabil datorită blocării substanţei la nivelul regiunii acidotice tisulare şi clinic nu apar fenomene toxice (14).

Acidoza plasmatică reduce fixarea de proteine, fracţia liberă creşte şi ar trebui să crească efectele sistemice ale anestezicului absorbit.

12.1.3.8.2. Acţiuni şi interacţiuni

Administrarea concomitentă de medicamente vasoactive poate influenţa debitul cardiac şi modifica farmacocinetica anestezicelor locale.

Halotanul, propranololul, cimetidina reduc clearance-ul xilinei printr-un mecanism mixt de reducere a fluxului hepatic şi prin inhibiţia funcţiei oxidazelor. Aceste interacţiuni pot determina apariţia de concentraţii toxice dacă sunt administrate simultan.

Diazepamul şi bupivacaina se leagă în proporţie mare de proteine şi administrate simultan se pot disloca una pe alta inducând fenomene toxice, dar studiile arată că diazepamul nu poate disloca bupivacaina de la locul de fixare seric, deci nu va induce creşterea concentraţiei anestezicului.

12.1.3.9. Combinarea anestezicelor locale

Amestecul de anestezic ester şi amidă aduce unele facilităţi. Amestecul de xilină şi bupivacaină determină un bloc care apare mai repede decât s-ar instala pentru bupivacaină, dar va dura mai mult decât ar trebui să dureze blocul indus de xilină.

Toxicitatea lor prin combinare ar putea fi un fenomen de sinergie, fiind o competiţie pentru locul de metabolizare, inhibând chiar unele enzime. Toxicitatea observată pare a fi doar aditivă, iar uneori poate fi o reducere a toxicităţii prin reducerea dozei utilizate. Dar nu totdeauna amestecul de substanţe aduce beneficii clinice şi sunt necesare studii pentru precizarea eficacităţii şi oportunităţii asocierilor dintre anestezicele locale.

Scanned with OKEN Scanner

12.1.4. Toxicitate

12.1.4.1. Reacţii alergice

Adevăratele reacţii alergice la anestezice locale sunt rare. Reacţiile adverse prin supradozare sunt mai frecvente. Diferenţierea dintre ele este mai dificilă pentru cei neavizaţi.

Testele cutanate care erau indicate pentru aşa-zisa testare nu pot aduce date sigure, ci este nevoie de o testare mai subtilă care nu poate fi efectuată decât într-un laborator de specialitate bine dotat. În orice caz, pentru a evita un eveniment fatal după o anestezie locală pentru o intervenţie minoră, trebuie avut echipamentul de resuscitare funcţional şi trebuie cunoscută utilizarea lui, dar să fie efectuate şi exerciţii de resuscitare.

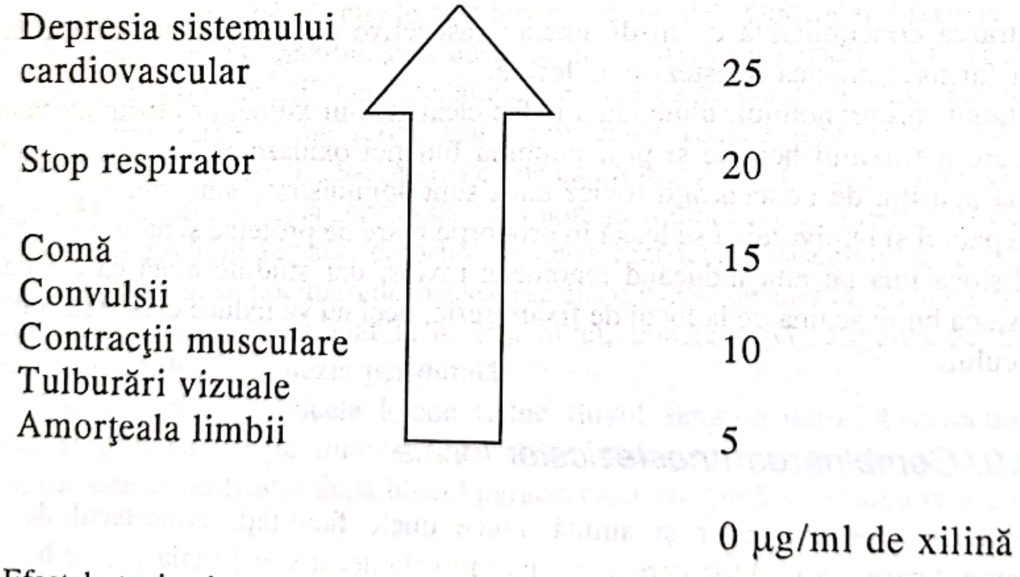
12.1.4.2. Neurotoxicitatea

Trebuie evitată injectarea în nerv de anestezic local pentru că va determina leziune nervoasă.

În ultima vreme apar multe articole legate de neurotoxicitatea anestezicelor locale. O serie de date legate de acest aspect le regăsiţi în capitolul de blocuri nervoase.

12.1.4.3. Toxicitatea sistemică

Apare frecvent ca urmare a injectării accidentale de anestezic intravascular sau după administrarea unei doze prea mari de anestezic local dintr-o dată şi într-o zonă bine vascularizată.



Efectele toxice în trepte ale xilinei în funcţie de concentraţia plasmatică

12.1.4.4. Toxicitatea la nivelul sistemului nervos central

Este dependentă de doză. La doze mari se produc convulsii ca urmare a depresiei selective a căilor inhibitorii, permiţând activitatea excesivă a centrilor excitatori. Convulsiile au originea la nivelul structurilor subcorticale cerebrale, probabil în amigdală şi excitaţia generată se poate propaga generând convulsii de tip „grand mal".

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitatea la nivelul SNC crește prin acumularea de CO_2 și prin scăderea pH, posibil crescând astfel fluxul cerebral cu un aport crescut de AL la celula nervoasă țintă.

Modificările de pH induc și schimbarea concentrației de forme ionizate. Reducerea efectelor toxicității se realizează prin administrare de barbiturice, benzodiazepine.

Injectarea intraarterială accidentală determină toxicitate a SNC – 2,5 mg de bupivacaină injectată în artera vertebrală în timpul blocului de ganglion stelat poate determina convulsii grand mal.

Neurotoxicitatea AL

Anestezic local	histologic	fiziopatologic	clinic
Xilina	NA	–	+
Bupivacaina	NA	–	–
Tetracaina	NA	NA	+/_
Clorprocaina	NA	NA	NA
Mepivacaina	NA	NA	+/-
Procaina	NA	NA	NA
Prilocaina	NA	NA	–

+=studiile susțin neurotoxicitatea; – =neurotoxicitate nesusținută de studii; +/–= studii neconsistente; NA= nu sunt studii disponibile

12.1.4.5. Toxicitatea sistemului cardiovascular

Concentrații reduse de xilină sunt utilizate cu scop antiaritmic ventricular, dar concentrații mari pot induce depresia cardiacă și chiar colaps.

Blocarea canalelor de sodiu se produce în sistolă, și dispare în diastolă. Xilina și bupivacaina pot bloca rapid aceste canale în sistolă, dar în diastolă bupivacaina nu se poate desface atât de ușor precum xilina și se acumulează numărul de canale de sodiu blocate. Toxicitatea crește prin apariția hipoxiei, acidozei, hiperpotasemiei, administrării de adrenalină.

Colapsul cardiovascular este consecința severă a supradozării oricărui anestezic local, iar în cazul bupivacainei problema este și mai mare datorită dificultății mari în restabilirea unui status circulator stabil (11). De aceea este foarte important de recunoscut supradozarea de bupuivacaină, iar determinarea doar a TA și a frecvenței cardiace nu aduc date suficiente pentru că modificarea valorilor lor este minoră la om (59). Efectul detectat inotrop negativ induce scăderea debitului cardiac care determină inițial vasoconstricție periferică păstrând o perioadă presiunea arterială, deși îngroșarea peretelui ventricular în sistolă este redusă, semn de depresie a funcției contractile (54).

Un studiu recent remarcă modificarea morfologiei QRS prin afectarea sistemului de conducere cardiac, prin blocarea canalelor de sodiu. Rezultanta este reducerea amplitudinii undei R remarcată la nivelul ECG, iar unii autori consideră acest fenomen ca fiind datorat dilatației ventriculare ca urmare a efectului toxic cardiac direct. De aceea autorii sugerează și monitarizarea amplitudinii, unde R, modificare care apare anterior stopului cardiac din cauza toxicității bupivacainei (42). Efectul cardiotoxic al bupivacainei a fost verificat prin mapping epicardial, demonstrându-se apariția blocului de conducere ventricular și de aceea apar aritmii ventriculare de reintrare după realizarea de concentrații mari de substanță.

În cazul ropivacainei, viteza contracției maxime este deprimată mai puțin decât este determinată de bupivacaină. Concentrația de ropivacaină care a determinat fenomenele

depresoare a fost de 6 mg/kg, iar concentraţia de bupivacaină a fost de 4 mg/kg. În acest context, autorii sugerează utilizarea cu grijă a ambelor anestezice legat de eventualele incidente (42).

Depresia miocardică după injectarea accidentală de bupivacaină intravascular este importantă, iar resuscitarea în cazul colapsului este dificilă şi adeseori fără succes (27).

Au fost create ropivacaina, levobupivacaina ca alternative mai sigure la bupivacaină. Sunt enantiomeri S (–) cu proprietăţi asemănătoare bupivacainei, dar cu toxicitate redusă. Studiile pe animal au demonstrat o afinitate redusă pentru starea inactivă a canalului de sodiu cardiac şi pentru canalul de potasiu, comparativ cu izomerul R (+) (42).

Studiile asupra toxicităţii şi posibilităţii de resuscitare după injectarea accidentală de anestezice locale arată următoarele: concentraţii mari sanguine de ropivacaină şi xilină sunt mai bine tolerate decât cele pentru bupivacaină şi levobupivacaină. Intoxicaţia cu xilină determină depresie miocardică, dar resuscitarea este cu succes, necesitând suport medicamentos vasopresor continuu. Resuscitarea după bupivacaină, levobupivacaină sau ropivacaină nu este totdeauna reuşită, iar administrarea de adrenalină poate induce aritmii ventriculare severe. Totuşi, ropivacaina (concentraţia plasmatică la care apar fenomenele toxice este aproape dublă) prezintă o margine mai mare de securitate comparativ cu bupivacaina, doza toxică fiind mai mare (69).

12.1.4.6. Efecte secundare asupra elementelor sanguine

Studii relativ recente precizează efectul inhibitor al anestezicelor locale asupra activităţii plachetare (46). Studiile legate de ropivacaină şi bupivacaină nu au putut pune în evidenţă efecte inhibitorii asupra activităţii plachetare decât în doze foarte mari, cu mult peste dozele utilizate clinic (46).

Substanţa anestezică	Doza prag care induce simptome SNC (mg/kg)
Procaina	19,2
Clorprocaina	22,8
Xilina	6,4
Mepivacaina	9,8
Prilocaina	>6
Bupivacaina	1,6
Etidocaina	3,4
Tetracaina	2,5

12.1.4.7. Tratamentul toxicităţii sistemice

La apariţia semnelor toxice sau a unor manifestări anormale după administrarea de AL, se întrerupe administrarea, se asigură oxigenarea prin suplimentare cu O_2 şi se întreprinde o evaluare rapidă a pacientului cu luarea măsurilor care sunt necesare ca în cazul unei resuscitări: asigurarea căii aeriene permeabile, respiraţie eficientă, circulaţie eficientă (A, B, C). În caz de convulsii se administrează diazepam sau midazolam, intravenos, titrat câte 1-2 mg până la oprirea convulsiilor. Sunt unii autori care recomandă utilizarea barbituricelor, dar benzodiazepinele sunt mai eficiente.

Cel mai bun tratament care este recomandat de toţi autorii este prevenirea, prin administrarea cu atenţie a substanţelor anestezice, utilizarea de doze-test, mici iniţial, pentru a remarca eventuale reacţii negative prin injectarea accidentală de AL intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

Un caz particular îl prezintă cocaina, care determină inhibiţia preluării de noradrenalină şi dopamină. Acumularea acestor neurotransmiţători la nivel sinaptic induce fenomene diverse de la euforie la delir şi convulsii. La nivel cardiovascular, acumularea de catecolamine va determina efectele cunoscute. Atenţie la persoanele cu deficienţe de colinesterază pentru că se produce acumulare de cocaină datorită scăderii metabolizării cocainei cu creşterea efectelor secundare (14).

12.1.4.8. Methemoglobinemie

Blocurile regionale la care se utilizează prilocaina, prin injectarea unei doze superioare de 500 mg, sunt posibil însoţite de apariţia methemoglobinemiei. Acest efect secundar este datorat unui metabolit al prilocainei, de aceea nu se recomandă utilizarea prilocainei în obstetrică datorită riscului pentru făt (69).

12.1.5. Interferenţe imunitare

Endotoxina şi unele cytokine (interferon-g) induc apariţia enzimei de sinteză a NO (iNOS) care produce cantităţi mari de NO la nivelul macrofagelor. Producţia aceasta este legată de activarea macrofagelor şi prezintă un rol important în fiziopatologia şocului septic sau în leziunile din Disfuncţia Organică Multiplă (DOM), dar şi în modul de apărare a gazdei împotriva germenilor (1). Inhibiţia producţiei de NO, prin blocarea iNOS la nivelul fagocitelor poate fi avantajoasă în afecţiunile cu sidroame inflamatorii exagerate (Sindromul de Disfuncţie Respiratorie Acută, DOM), dar negativă în cazul infecţiei. Activarea enzimei este reglată de unele medicamente la nivel genetic transcripţional (glucocorticoizi, pentoxifilin, PG E1). Există şi anestezice care influenţează sinteza enzimatică (ketamina) (63).

Xilina reduce producţia de NO la nivel endotelial, dar acţionează asupra enzimei constitutive (34).

Un studiu recent *in vitro* prezintă inhibiţia exercitată de xilină asupra producţiei de NO, dar efectul asupra iNOS la nivel transcripţional nu apare decât în doze toxice, de 100 ori mai mari decât cele utilizate clinic. Autorii susţin că anestezicul local acţionează la nivelul de procesare posttranscripţional care este responsabil de supresia producerii de NO la nivelul macrofagelor activate (64).

Sunt o serie de studii care prezintă efectul inhibitor asupra generării de superoxid la nivelul neutrofilelor activate prin administrare de acetat de forbol miristat (AFM) (3). Sunt mai multe căi de generare a superoxidului la nivelul neutrofilelor: AFM stimulează proteinkinaza C, care induce producţia de superoxid, cale recunoscută ca proces în nefagocitoză. Zimozanul opsonizat care este un extras din drojdie, incubat cu ser, stimulează receptorii Fc care mediază fagocitoza neutrofilelor, o cale similară fiind indusă de bacterii (3). Anionul superoxid este un agent bactericid foarte puternic, generat de nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADPH)-oxidaza la nivelul membranei neutrofilelor.

Studiul de faţă susţine că prezenţa efectului inhibitor al xilinei asupra producţiei de superoxid la nivelul neutrofilelor se datoreşte blocării unui mediator intern de la citosol la membrana celulară (p47 phox) (6).

Există o comunicare bidirecţională între sistemul neuroendocrin şi sistemul imun (65).

Stresul psihic şi fizic modifică activitatea imună, crescând numărul celulelor killer naturale (KN), dar şi cel al celulelor supresoare şi citotoxice, şi prin scăderea raportului dintre celulele helper T/supresoareT. Durerea reprezintă un stres fizic şi mental, modificând

activitatea imună. Conceptul de modulare neuroimună devine tot mai important pentru pacienţii operaţi, pacienţii cu durere cronică şi cei cu durerea din cancer. Agresiunea chirurgicală induce un răspuns la stres care determină reducerea funcţiei imune, iar anestezia generală nu poate preveni răspunsul la stres.

Administrarea de AL în spaţiul peridural poate bloca răspunsul la stres doar pentru operaţiile executate subombilical. Blocarea completă necesită un bloc total simpatic şi somatic pentru zona agresiunii chirurgicale, bloc posibil cu o anestezie periduralǎ extinsă. Opioizii sunt relativ ineficienţi pentru blocarea răspunsului la stresul chirurgical, pentru că nocicepţia este doar parţial responsabilă pentru activarea acestui răspuns. Se consideră că tratamentul durerii şi prevenirea răspunsului la stres nu ar fi direct legate. Stresul chirurgical implică leziune tisulară, inflamaţie, substanţe anestezice, alte medicamente administrate peroperator, pierderi de sânge, perfuzii, modificări hemodinamice şi de temperatură.

Un studiu recent încearcă să rezolve unele dintre aceste întrebări. Autorii susţin că administrarea de AL în spaţiul peridural are o influenţă tranzitorie asupra activităţii limfocitare şi a celulelor killer. Acest aspect determină autorii să tragă concluzia că blocul sistemului simpatic este important în modularea răspunsului imun (70).

12.1.6. Adjuvante şi combinaţii

Adăugarea de bicarbonat de sodiu la o soluţie de AL creşte pH-ul soluţiei şi creşte concentraţia părţii neionizate. Pentru xilină, creşterea pH-ului de la 6 la 7 determină ridicarea procentajului părţii neionizate de la 1 la 11, ceea ce creşte rata de difuziune şi viteza apariţiei blocului neuronal. Mai mult, datele clinice sugerează o potenţare directă a blocului neuronal indus de AL prin adiţionare de bicarbonat (77).

Adăugarea de un mEq de bicarbonat 8,4% pentru 10 ml soluţie xilină 1,5-2% creşte viteza de instalare a blocului ca şi mărimea prin extinderea blocului. Apariţia mai rapidă a blocului accentuează amplitudinea scăderii presiunii arteriale apărute după blocarea rădăcinilor de la nivelul spaţiului medular.

Numele anestezicului local	Locul principal de utilizare	Doza maximă (mg)
Cocaina	Topic	200
Procaina	Infiltraţii, subarahnoidian	1000
Tetracaina	Subarahnoidian	200
Xilina	Orice utilizare	500
Clorprocaina	Infiltraţii, peridural	1000
Mepivacaina	Infiltraţii, peridural	500
Prilocaina	Infiltraţii, peridural	900
Bupivacaina	Infiltraţii, peridural	200
Etidocaina	Infiltraţii, peridural	300

12.1.7. Principalele tipuri de anestezice locale

Cocaina

Primul anestezic local descoperit ; este instabil la căldură. Toxicitatea sistemică este 4,2. Se utilizează topic în concentraţii de 2-10%. Efectul apare între 15 şi 30 de minute şi durează 2-3 ore.

Doza maximă este de 75 mg. Inhibă recaptarea catecolaminelor; nu necesită asociere de catecolamine. Metabolizat prin hidroliză plasmatică şi hepatică, are efecte secundare de tip catecolaminic. Produce dependenţă.

Benzocaina

Ester cu toxicitate şi durată de acţiune scăzută; este utilizat în anestezia topică. Mecanismul de acţiune se explică prin teoria expansiunii membranare.

Procaina (novocaina)

Aminoester solubil în apă şi alcool. Metabolizat rapid prin hidroliză plasmatică; are ca rezultat compuşi cu potenţial alergogen: acidul paraaminobenzoic. Este utilizat pentru infiltraţii în concentraţii de 0,5-1%, troncular şi peridural 2%, pentru anestezia subarahnoidiană 8% – 2 mg/kg. Are un mic efect antiaritmic.

Clorprocaina

Aminoester derivat din procaină, cu potenţă de 2,4 (faţă de procaina), toxicitate 0,5, este hidrolizat plasmatic foarte rapid. Utilizat în anestezia peridurală în soluţie de 2-3% cu efect rapid şi durată de 30-60 minute. În anestezia subarahnoidiană se utilizează soluţii hiperbare 4%. Pentru anestezia tronculară sunt utilizate soluţii 1-2%. Pentru infiltraţii, soluţii 1,5%. Doza maximă este de 600-800 mg.

Utilizată pentru infiltraţiile locale, clorprocaina este mai puţin dureroasă decât xilina (45).

Tetracaina

Aminoester metabolizat prin hidroliză plasmatică cu potenţă şi toxicitate mare. Durată de acţiune lungă; utilizat în America.

Se discută mult despre toxicitatea anestezicelor locale. Există multe studii contradictorii legate de acest subiect. Unii autori japonezi au demonstrat, după administrarea de tetracaină, creşterea concentraţiei de glutamat la nivelul LCR.

Examenul histopatologic arată vacuolizare şi cromatoliză centrală la nivelul neuronului motor din măduva spinării lombare, imagini care sugerează leziuni ale rădăcinilor dorsale şi ventrale. Mecanismul exact al creşterii de glutamat nu este încă precizat. Posibil să fie o eliberare exagerată la nivel sinaptic, datorită depolarizării membranare de către tetracaină. Activarea receptorilor la glutamat poate determina sensibilizare centrală la nivelul cornului dorsal, ori leziuni neuronale, sau ambele cauze.

Asocierea de adrenalină la tetracaină accentuează aceste leziuni (56).

Xilina (lidocaina)

Aminoamidă, solubilă în apă, cu pH 6,5-7, în concentraţie 1%. Stabilă la temperatură crescută, poate fi sterilizată. Metabolizarea este realizată hepatic prin dezalchilare hidroxilare şi conjugare. Eliminarea se efectuează pe cale renală.

Cel mai utilizat anestezic local, având şi efecte antiaritmice recunoscute, dar care începe să-şi piardă din indicaţiile de utilizare în urgenţele cardiace. Poate fi util pentru administrare

în tratamentul reflexelor spastice cu punct de plecare la nivelul căilor respiratorii superioare, în doză de 1 mg/kg. Are durată intermediară de acţiune, instalare relativ rapidă a acţiunii. Pentru anestezie topică a mucoaselor se utilizează soluţii 2-5%, în infiltraţii soluţii 1%, iar pentru anestezia tronculară se utilizează soluţii 1-2% fără a depăşi 5 mg/kg; doza totală este de 400 mg (500 mg + adrenalină). Durata blocului este de 60 minute. Adăugarea de adrenalină 1/200.000 creşte durata blocului de 3-4 ori şi diminuează concentraţiile plasmatice maxime.

În anestezia periduralǎ se utilizează soluţii 1,5-2%; blocul se instalează în 10-15 minute cu durată de 90 minute. Anestezia peridurală continuă: la reinjectare se administrează aceeaşi concentraţie, iar pentru analgezia postoperatorie se utilizează concentraţie de 0,5-1%. Pentru anestezia subarhnoidiană se utilizează soluţie hiperbară 4-5% cu glucoză 5% pentru asigurarea hiperbaricităţii.

Se poate asocia adrenalină în doza menţionată. Doza pentru administrare subarahnoidiană este de 1 mg/kg.

Concentraţia plasmatică de xilină este mai mare decât se presupune, după administrarea în spaţiul peridural în cazul hepatectomiilor (71).

În anestezia intravenoasă regională se utilizează soluţie de 1,5%.

Concentraţii plasmatice peste 2mg/L sunt potenţial toxice. Aproximarea concentraţiei plasmatice exprimate în mg/L se evaluează prin înmulţirea dozei administrate exprimată în mg/kg cu 0,3.

Doze mari de xilină 2,5% determină eliberare imediată, masivă şi directă de calciu de la nivelul mitocondriei la nivelul neuronului. Autorii consideră că această eliberare poate constitui elementul de toxicitate pentru că în alte modele de neurotoxicitate, leziunea neuronală este indusă prin eliberarea de calciu de la nivelul mitocondrial (67). Studiul citat, efectuat pe 200 de pacienţi, a remarcat apariţia tulburărilor neurologice la 3% dintre pacienţii care au primit anestezie subarahnoidiană cu xilină 5% sau bupivacaină 0,75% (28). Incidenţa tulburărilor neurologice tranzitorii după administrarea de xilină hiperbară subarahnoidian este mai mare decât după administrarea de bupivacaină, ajungând la 40% dintre cazuri după unii autori (28).

Simptomele descrise sunt: durere acută de spate cu durere tranzitorie care iradiază spre extremităţile inferioare, ce corespund distribuţiei L5-S1 cu apariţie după 24 de ore de la anestezie. Sunt unii autori care au remarcat absenţa acestor simptome la pacientele gravide (57).

O senzaţie mai rară este descrisă într-o raportare de caz după administrarea de xilină, retrobulbar, când a fost descris un gust metalic. Disgeuzia este distorsiunea gustului. Gustul metalic este foarte rar întâlnit, dar a persistat până când blocul nervos a dispărut (9).

O utilizare insolită poate a xilinei este descrisă de mai mulţi autori, legat de introducerea substanţei anestezice 4% în balonaşul sondei de intubaţie orotraheală. Se realizează o absorbţie lentă a xilinei. Rezultatul este reducerea incidenţei tusei, a răguşelii postintubaţie. Autorii susţin că tehnica poate fi îmbunătăţită şi că rezultatele sunt satisfăcătoare (21).

Hipocapnia creşte nivelul necesar al concentraţiei toxice a xilinei la nivel cerebral. Pentru xilina injectată intravascular, adăugarea de adrenalină reduce nivelul concentraţiei la care apar fenomene toxice (52).

Forma de patch de xilină 4% liposomal (ELA-Max 4%) este utilizată pentru atenuarea durerii pentru puncţie venoasă. Analgezie suficientă este asigurată la 7 minute după aplicare (71).

Prilocaina

Amionoamidă cu potenţă asemănătoare xilinei. Metabolizarea este mai lentă decât a xilinei. Metabolizarea determină producerea unui compus toxic methemoglobinizant. Supradozarea

peste 7-8 mg/kg poate determina producerea de methemoglobină cu cianoză intensă. Din acest motiv utilizatrea este rară şi interzisă la parturientă.

Utilizată în infiltraţii 0,5-1%, anestezie tronculară 1%, în blocul peridural 2%. Doza maximă este de 400 mg.

Mepivacaina (Crbocaina)

Aminoamidă asemănătoare xilinei din punct de vedere anestezic şi ca rezistenţă la temperatură. De 3 ori mai potentă decât procaina şi de 2 ori mai toxică. Durata până la instalarea efectului este de 10-25 minute, iar durata de blocare a transmisiei este de 100-150 minute. Se utilizează pentru infiltraţii, anestezie tronculară 0,5-1,5%, administrare peridurală 2%, rar subarahnoidian 2-4%. Doza maximă este de 300 mg (500 mg cu adrenalină).

Bupivacaina (Marcaina)

Aminoamidă intens utilizată în aproape toate tipurile de anestezii loco-regionale. Este stabilă la temperatură. Potenţa de 8 ori mai mare decât a procainei ; are durată mare de acţiune, de 4-6 ore. Efectul se instalează lent după 20-30 minute. Metabolizarea este hepatică ; legarea de proteinele plasmatice este în proporţie de 70-80%.

Concentraţiile utilizate pentru infiltraţii şi anestezie tronculară 0,25-0,5% până la 2 mg/kg, doza totală sigură este de 150 mg. La copil, concentraţia eficientă este de 0,125%. Administrarea peridurală se poate face cu 0,125-0,75%, dar în obstetrică să nu depăşească 0,5%. Se observă bine blocul diferenţial : concentraţia 0,125% asigură analgezie fără bloc motor, pentru travaliu sau în perioada postoperatorie ; 0,25% asigură o analgezie mai bună cu un grad redus de bloc motor, utilă în intervenţiile perineale, şi postoperator ; 0,5% pentru anestezie chirurgicală, deşi blocul motor nu este de calitatea celui obţinut prin administrare în spaţiul subarahnoidian.

Durata analgeziei depăşeşte durata blocului motor, la concentraţii de 0,5% fiind între 2 şi 3 ore. Reducerea calităţii analgeziei începe cu scăderea nivelului de analgezie remarcat prin determinarea dermatomului la care mai există analgezie. Cantitatea administrată iniţial să nu depăşească 20 ml soluţie 0,5% (2 mg/kg) şi nu trebuie depăşită cantitatea de 400 mg/24 ore. Administrarea continuă pe cateter de 0,125-0,25%, cu 7-20 mg/oră. În anestezia subarahnoidiană se administrează concentraţii de 0,50-0,75% care, pentru a fi hiperbare, se adaugă dextroză 8%.

Doza maximă este de 20 mg, doza se micşorează pentru femeia gravidă. Instalarea blocului este în 10 minute cu o durata de 180 minute.

Principalul inconvenient este determinat de toxicitate, care începe să se manifeste de la nivelul de 4 mg/ml. Afectarea cardiacă se poate observa chiar la 2 mg/ml, iar la gravide nivelul crescut de progesteron induce fenomenele toxice cardiace mai precoce.

Toxicitatea cardiovasculară a bupivacainei a fost tratată cu diferite substanţe. Conducerea semnalului electric la nivel ventricular depinde de canalele rapide de sodiu, iar lărgirea QRS reflectă viteza redusă, ceea ce permite măsurarea efectului toxic asupra miocardului. Antiaritmicele din clasa Ib, precum xilina, cresc timpul de conducere ventricular şi prelungesc complexul QRS. Xilina este mai puţin toxică decât bupivacaina şi dislocă competitiv bupivacaina de pe locurile de fixare la nivelul canalelor de sodiu. De aceea s-a propus utilizarea ei în intoxicaţia cu bupivacaină.

Studiul citat demonstrează că administrarea de xilină sau fenitoin creşte gradul de blocare a conducerii intraventriculare determinat de bupivacaină şi de aceea nu se recomandă utilizarea ei în acest caz (66).

Scanned with OKEN Scanner

Bupivacaina inhibă tranzitor curenţii spre exterior de K (Ito) şi repolarizarea miocitelor ventriculare (17), ca şi eliberarea de Ca de la nivelul reticolului sarcoplasmatic (44). Bupivacaina blochează şi canalul de sodiu, inhibând depolarizarea, care este crescută de hiperpotasemie. Pe de altă parte, activitatea de transport a reticulului sarcoplasmic este crescută de insulină (25). Insulina induce scăderea potasemiei, determinând intrarea K în celulă şi creşte rata maximă de depolarizare a fazei 0 (Vmax).

Pe baza acestor date, autorii au studiat efectul administrării de glucoză 50% 2 ml/kg, iar pe alt grup, aceeaşi cantitate de glucoză + insulină 1-3 mEq/kg/oră, la animale la care au indus efecte toxice cardiace – depresie miocardică severă cu colaps cardiocirculator. Rezultatul studiului arată un efect prompt de refacere, revenire din depresia cardiacă. Autorii susţin că administrarea de glucoză + insulină are un rol principal în tratamentul depresiei cardiace induse de bupivacaină (18).

Într-un studiu, autorii remarcă un procent asemănător de afectare neurologică ca şi pentru xilină, dar care pentru bupivacaină este descris ca fiind de 7%. Fenomenele dispar după 48 de ore fără intervenţie (57).

Pentru naştere se utilizează anestezia periduralǎ cu bupivacaină. Unii practicieni sunt îngrijoraţi de blocul motor care apare şi de aceea utilizarea de fentanyl cu bupivacaină sau, mai recent, cu levobupivacaină pare bună. S-a utilizat levobupivacaina 0,07% cu fentanyl 2-3 μg/ml, injectându-se 20 ml soluţie anestezică. Anestezia a fost de bună calitate şi fără tulburări de cinetică şi de dilataţie a colului (60).

Ropivacaina

Aminoamidă asemănătoare structural cu bupivacaina, dar conţine doar enantiomerul S (+), ceea ce-i conferă reducerea toxicităţii, păstrând viteza de instalare şi durata de acţiune identice bupivacainei. Metabolizarea este identică. Chiar în concentraţii mici, ropivacaina blochează rapid fibrele Aδ şi C, mai bine decât bupivacaina. Efectul ei fiind dependent de stimulare, blocul este mai intens şi diferenţierea mai accentuată decât în cazul bupivacainei. Blocul senzorial este identic după administrarea periduralǎ, dar cel motor este mai redus. Toxicitatea este asemănătoare, dar se produce la doze mai mari; nu este influenţată de progesteron, deci este indicată în anestezia/analgezia la gravidă.

În infiltraţii se utilizează concentraţii de 0,25-0,5%, doza maximă fiind de 200 mg. Instalarea apare în 10-20 minute cu durată de 2-5 ore. Anestezia tronculară utilizează concentraţii de 0,5-0,75%, instalarea sa la 15-20 minute, cu durată de acţiune de 5-6 ore. Administrarea în spaţiul peridural se face în concentraţii de 0,5-1% (maxim 200 mg), instalarea blocului la 15-20 de minute, cu durata de acţiune de 2-5 ore (concentraţia mare de 1% induce un bloc motor de bună calitate). Pentru operaţia cezariană se utilizează concentraţii de 0,5-0,75%, doza utilizată de 150 mg fiind suficientă.

Analgezia la naştere se poate realiza cu 0,2-0,3%, 10-20 ml bolus iniţial, apoi continuu 0,2%, cu un ritm de 6-14 ml/oră.

Administrarea în periduralǎ toracică se realizează cu o soluţie de 0,5%, 50-75 mg, apoi continuu cu soluţie de 0,2%, 4-8 ml/oră, doza maximă fiind de 700 mg/24 ore.

Nu se utilizează pentru administrare subarahnoidiană datorită blocului motor ineficace.

Ropivacaina acţionează la nivelul canalului de sodiu, dar în plus se fixează la nivelul părţii interne de la intrarea canalului de potasiu, blocând canalul în poziţie deschisă (73).

Prezintă acţiune vasoconstrictoare, reducând absorbţia sistemică şi crescând acţiunea locală. Prezintă totodată acţiune antiinflamatoare care determină reducerea şi mai mult a durerii când este administrată local (46).

Scanned with OKEN Scanner

Unele studii remarcă potenţa ropivacainei ca fiind cu 40% mai mică comparativ cu a bupivacainei în cazul analgeziei peridurale la naştere, iar în alte studii nu este remarcat acest aspect (58).

Într-un studiu recent, utilizarea de ropivacaină şi bupivacaină pentru blocuri nervoase prezintă echipotenţă fără deosebire semnificativă între cele două substanţe anestezice (15).

Studiile prezintă efectul ropivacainei de blocare mai redusă la nivelul fibrelor cu teacă groasă de mielină (motorii) şi inducerea mai rapidă a blocării la fibrele cu strat mai subţire de mielină (senzoriale), camparativ cu bupivacaina. Totodată, ropivacaina induce un bloc important, dependent de frecvenţă, la nivelul fibrelor puţin mielinizate, care oferă un efect de blocare diferenţial mai bun decat bupivacaina (75).

Ropivacaina este un derivat de propil mepivacaină, analog structural de bupivacaină. Ropivacaina şi bupivacaina au greutăţi moleculare similare, pKa şi legarea de proteine identice.

	Greutate moleculară	pKa	Coeficient de partiţie	Legare-proteine Mama %
Bupivacaina	288	8,21	345	96
Ropivacaina	274	8,16	115	92

Ropivacaina este mai puţin liposolubilă şi mai puţin potentă decât bupivacaina, blocul senzitiv este mai important decât cel motor, iar timpul de blocare motor este mai scurt decât cel produs de bupivacaină (13).

Teoretic, ropivacaina (R) este mai puţin cardiotoxică comparativ cu bupivacaina (B). Din aceste motive, R este un anestezic local atractiv pentru anestezia din obstetrică.

Farmacocinetica R la gravidă, comparativ cu B, prezintă un clearance mai rapid şi un timp de înjumătăţire mai scurt (8).

Transferul placentar de R este în primul rând printr-un proces de difuziune pasivă, identic cu al bupivacainei. R, ca şi B, este sechestrată în placentă. Legarea de proteine, acidoza fetală, influenţează transferul R. Hipoproteinemia maternă, observată în preeclampsie sau acidoza fetală prin asfixie intrauterină, cresc transferul placentar cu riscul de a compromite şi mai mult fătul. Sechestrarea placentară poate servi de depozit. Datele studiului arată că transferul placentar al R este identic cu al B şi nu prezintă nici un avantaj din punctul de vedere al farmacocineticii placentare (35).

R şi B, când sunt administrate peridural sau subarahnoidian, nu acţionează doar asupra rădăcinilor mixte nervoase la nivelul spaţiilor paravertebrale şi la nivelul rădăcinilor ganglionare dorsale, cât şi asupra măduvei spinării. Neuronii de la nivelul coarnelor dorsale sunt foarte importanţi în transferul informaţiei senzoriale. R inhibă canalele de sodiu în funcţie de diferenţa de potenţial existentă, ca şi de utilizarea canalului sodic. R interacţionează preferenţial în starea inactivă a canalului, iar potenţa inhibitorie este mai mică decât a bupivacainei (43).

Ropivacaina blochează diferenţial canalele de sodiu tetrodotoxin rezistente care se găsesc la nivelul neuronilor din ganglionii rădăcinii dorsale de unde provin fibrele nociceptive C. Blocarea diferenţială a canalelor de sodiu tetrodotoxin-sensibile şi tetrodotoxin-rezistente ar putea asigura un bloc diferenţial de dorit pentru blocarea senzorială care utilizează ropivacaina. Acest anestezic reduce şi disponibilitatea funcţională a canalelor de sodiu tetrodotoxin rezistente la nivelul fibrelor nociceptive C prin generarea unui bloc dependent de acţiune şi o reducere a sensibilităţii la voltaj (55).

Un studiu multicentric asupra asocierii de fentanyl 2 μg/ml la ropivacaină în scopul administrării în spaţiul peridural pentru analgezia postoperatorie din chirurgia colonului arată reducerea foarte bună a durerii. Singurul dezavantaj a fost cel legat de numărul de zile de spitalizare care a fost mai mare cu una, două zile, în cazul asocierii cu fentanyl (23).

Un studiu recent prezintă utilizarea ropivacainei pentru 2382 de cazuri de bloc nervos periferic cu rezultate foarte bune. Autorii arată că totuşi durerea poate persista destul de mult timp, până la şapte zile, şi de aceea consideră că trebuie folosit un AL de lungă durată şi suficient timp pentru a bloca persistenţa durerii (39).

Utilizarea ropivacainei la copil este sigură ca alternativă pentru bupivacaină în cazul anesteziei peridurale, în doză unică de 1,7 mg/kg. Sunt necesare şi alte studii, declară autorii, pentru a determina potenţa, selectivitatea senzorială, durata analgeziei (47).

Pentru anestezia regională intravenoasă, R 0,2% este o alternativă bună datorită obţinerii unei anestezii excelente comparabile cu cea determinată de xilină. Sensibilitatea este redusă şi după scoaterea tourniquet-ului, şi efectele secundare cerebrale sunt reduse. Potenţa comparată cu xilina fiind de3X (29).

Levobupivacaina

Aminoamidă, fiind izomerul S (–) al bupivacainei. Timpul de înjumătăţire este de 1,3 ore, legarea de proteine este în proporţie de 95-97% ; este metabolizată de citocromul P450.

Instalarea blocului se face în 15 minute, cu o durată de 6 ore după administrarea subarahnoidiană, de 9 ore în administrare peridurală de 15-17 ore pentru blocul de plex brahial.

Este mai puţin toxică, de 1,4-1,6 ori decât bupivacaina, fiind implicată mai puţin în fenomene toxice cardiace. Fenomenele adverse semnalate sunt greaţa, vărsături, prurit, cefalee, ameţeli.

Se poate utiliza pentru toate tipurile de blocuri, inclusiv la copii. Doza maximă subarahnoidiană este de 15mg, pentru administrare continuă, în peridurală, de : 18,75 mg/oră, soluţie de 0,125%, şi de 12,5 mg/oră la naştere. La copil, 1,25 mg/kg.

Nu se cunoaşte exact nivelul toxic al acestei substanţe, dar primele simptome la voluntari apar la doze de 54 mg (45,6 mg pentru bupivacaină), care induc un nivel plasmatic de 2,38 µg/ml (1,87 µg-bupivacaină).

Un articol recent american prezintă apariţia unor simptome minore după injectarea accidentală de levobupivacaină intravenos, soldate cu o perioadă de agitaţie tranzitorie (41).

În chirurgia pediatrică, pentru realizarea blocurilor ilioinginal sau iliohipogastric în herniorafie se utilizează bupivacaină. Datorită riscurilor induse de toxicitatea substanţei, s-a ales levobupivacaina pentru cazurile ambulatorii. Rezultatele studiului efectuat în aceste condiţii arată un timp mai lung până la administrarea de analgezic în perioada postoperatorie, un necesar mai mic de analgezic cu scoruri mai mici de durere (utilizează scorul CHEOPS-Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale). Autorii consideră benefică utilizarea levobupivacainei ca anestezic de durată lungă şi mai puţin toxic, ca fiind o bună alternativă la bupivacaină (24).

Un studiu recent arată că levobupivacaina (L) este aproximativ cu 33-44% mai puţin toxică decât bupivacaina, dar nu diferă de R din punctul de vedere al letalităţii. Considerând potenţa lor analgezică similară, cardiotoxicitatea mai mică poate fi benefică clinic în cazul injectării accidentale intravasculare (51).

Utilizarea levobupivacainei 0,125% sau bupivacaină 0,125% cu sufentanil 0,75 µg/ml nu prezintă diferenţe în ceea ce priveşte calitatea analgeziei şi durata ei în cazul administrării pentru anestezie subarahnoidiană sau peridurală. Deosebirea apare la blocul motor, care este mai redus şi cu durată mai scurtă în cazul levobupivacainei (74).

Administrarea de levobupivacaină în doză de 4-12 mg asigură o analgezie tot atât de bună ca şi cea asigurată de bupivacaină, eficacitatea fiind apreciată ca identică şi fără să ofere avantaje notabile (4).

Concentraţia de levobupivacaină pentru utilizare peridurală fără adaos de opioid este de 0,25%, în cazul asocierii cu opioid concentraţia poate fi de 0,125%. Analgezia este foarte bună fără un bloc motor excesiv (53).

EMLA

Apărută relativ recent în România, este un amestec-cremă de xilină 2,5% cu prilocaină 2,5%, cu destinaţie topică. Patch-ul de 2 g/cm^2 determină instalarea în 30-60 minute, cu durata de 1-3 ore. Indicată pentru copii, înaintea puncţiilor venoase, arteriale, chiar biopsii, mici plastii ; nu se administrează sub 3 ani. Neplăcut este faptul că inducând vasoconstricţie, îngreunează abordul venos tocmai pentru care se utilizează !

Bibliografie

1. Albina, J.E., Reichner, J.S. – „Nitric oxide in innflamation and immunity", *New Horiz.*, 1995, 3, pp. 46-64.
2. Albright, G.A. – „Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine", *Anesthesiology*, 1979, 51, pp. 285-187.
3. Allen, R.C. – „Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemoiluminescence : a kinetic approach to analysis", *Methods Enzymol.*, 1986, 133, pp. 449-493.
4. Alley, E.A., Kopacz, D.J., McDonald, S.B. *et al.* – „Hyperbaric spinal levobupivacaine : a comparison to racemic bupivacaine in volunteers", *Anesth. Analg.*, 2002, 94, pp. 188-193.
5. Aouad, M., Sddik, S.S., Jalbout, M.I., Baraka, A.S. – „Does pregnancy protect against intrathecal lidocaine-induced transient neurologic symptoms ?", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 401-404.
6. Arakawa, K., Takahashi, H., Nakagawa, S. – „The effect of lidocaine on superoxide production and p47 Phox translocation in opsonized zymosan-activated neutrophils", *Anesth. Analg.*, 2001, 93, pp. 1501-1506.
7. Arhem, P, Frankenhaeuser, B. – „Local anesthetics : Effects on permeability properties of nodal membrane in myelinated nerve fibres from xenopus. Potential clamp experiments", *Acta Physiol. Scand.*, 1974, 91, p. 11.
8. Arthur, G.R., Feldman, H.S., Covino, B.G. – „Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic", *Anesth. Analg.*, 1988, 67, pp. 1053-1058.
9. Bigeleisen, P.L. – „An unusual presentation of metallic taste after lidocaine injections", *Anesth. Analg.*, 1999, 89, pp. 1239-1240.
10. Blaustein, M.P., Goldman, D.E. – „Action of anionic and cationic nerve-blocking agents : Experiment and interpretation", *Science*, 153, 1966, 429
11. Buffington, C.W. – „The magnitude and duration of direct myocardial depression following intracoronary local anesthetics : a comparison of lidocaine and bupivacaine", *Anesthesiology*, 1989, 70, pp. 280-287.
12. Butterworth, J.F., Strichartz, G.R. – „Molecular mechanisms of local anesthesia : A review", *Anesthesiology*, 1990, 72, p. 711.
13. Brockway, M.S., Bannister, J., McClure, J.H. *et al.* – „Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine", *Br. J. Anaesth.*, 1991, 66, pp. 31-37.
14. Carpenter, R.L, Mackey, D. – „Local anesthetics", in P.G. Barash, B.F. Cullen, R.K. Stoelting (eds), *Clinical Anesthesia*, third edition, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

61. Sangarlangkarn, S., Klaewtanong, V., Jonglerttakool, P. *et al.* – „Meperidine as a spinal anesthetic agent: A comparison with lidocaine-glucose", *Anesth. Analg.*, 1987, 66, p. 235.
62. Strichartz, G. – „Use-dependent conduction block produced by volatile general anesthetic agents", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1980, 24, p. 402.
63. Shimaoka, M., Iida, T., Ohara, A. *et al.* – „Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells", *Br. J. Anaesth.*, 1996, 77, pp. 238-242.
64. Shiga, M., Nishina, K., Mikawa, K., Obara, H. – „The effects of lidocaine on nitric oxide production from an activated murine macrophage cell line", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 128-133.
65. Sharp, B., Yaksh, T. – „Pain killers of the immune system: T lymphocytes produce opioid immunopeptides that control pain at sites of inflammation", *Nat. Med.*, 1997, 3, pp. 831-832.
66. Simon, L., Kariya, N., Pelle-Lancien, E., Mazoit, J.-X. – „Bupivacaine-induced QRS prolongation is enhanced by lidocaine and by phenytoin in rabbit hearts", *Anesth. Analg.*, 2002, 94, pp. 203-207.
67. Spittler, K., Uhl, C., Johnson, M. – „Lidocaine neurotoxicity involves direct mitochondrial calcium release at high doses", Presented at the International Anesthesia Research Society, 76th Clinical and Scientific Congress S-343 San Diego CA, 2002.
68. Tucker, G. – „Pharmacokinetics of local anaesthetics", *Br. J. Anaesth.*, 1986, 58, p. 717.
69. Tucker, G., Mather, L. – „Clinical pharmacokinetics of local anesthetics", *Clin. Pharmacokinet.*, 1979, 4, p. 241.
70. Yokoyama, M., Itano, Y., Mizobuchi, S. *et al.* – „The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subset and natural-killer cell activity in patients with and without pain", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 463-469.
71. Yokoyama, M., Mizobuchi, S., Nagano, O. *et al.* – „The effects of epidural insertion site and surgical procedure on plasma lidocaine concentration", *Anesth Analg.*, 2001, 92, pp. 470-475.
72. Valenzuela, C., Delpon, E., Tamkun, M.M. *et al.* – „Stereoselective block of a human cardiac potassium chanel (Kv 1.5) by bupivacaine enantiomers", *Biophys. J.*, 1995, 69, pp. 418-427.
73. Valenzuela, C., Delpon, E., Franqueza, L. *et al.* – „Effects of ropivacaine on a potassium channel (hKv 1.5) cloned from human ventricle", *Anesthesiology*, 1997, 86, pp. 718-728.
74. Vercauteren, M.P., Hans, G., De Decker, K., Adriaensen, H.A. – „Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: A comparison with racemic bupivacaine", *Anesth. Analg.*, 2000, 93, pp. 996-1000.
75. Wildsmith, J.A., Brown, D.T., Paul, D., Johnson, S. – „Structure-activity relantionships in differential nerve block at high and low frequency stimulation", *Br. J. Anaesth.*, 1989, 63, pp. 444-452.
76. Winnie, A.P., LaVallee, D.A., Pe Sosa, B., Masud, K.Z. – „Clinical pharmacokinetics of local anesthetics", *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1977, 24, p. 252.
77. Wong, K., Strichartz, G.R., Raymand, S.A. – „On the mechanism odf potentiation of localanesthetics by bicarbonate buffer: Drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve", *Anesth. Analg.*, 1993, 76, p. 131.
78. Wong, C.A., Slavenas, P. – „The incidence of transient radicular irritation after spinal anesthesia in obstetric patients", *Reg. Anesth. Pain. Med.*, 1999, 24, pp. 55-69.

12.2. Blocuri de nervi periferici

Scopul anesteziei loco-regionale este de a introduce un agent anestezic în volum şi concentraţie suficientă, cât mai aproape posibil de un nerv sau de un plex nervos.

Anestezia loco-regională poate fi folosită pentru procedurile chirurgicale, pentru tratarea durerii acute sau cronice şi în scop diagnostic. Succesul unui bloc nervos periferic este asigurat de cunoaşterea reperelor topografice relevante, de traiectul şi relaţiile de vecinătate ale nervului, de structurile anatomice care sunt interferate între piele şi nervul care urmează a fi blocat.

12.2.1. Specificitatea nervoasă implicată în blocare

Fibrele nervoase sunt fie mielinizate (A şi B), fie nemielinizate (C). Fibrele A au diametrul cel mai mare şi sunt împărţite în patru clase: α, β, γ, δ, în funcţie de grosime şi viteză de conducere.

Filetele nervoase transmit informaţii pentru funcţiile motorii, somatice şi senzoriale.

Fibrele B sunt fibre eferente preganglionare în cadrul sistemului vegetativ simpatic, dar şi parasimpatic. Transmisia la nivelul lor este cu viteza cea mai mică, pentru că sunt cele mai subţiri dintre fibrele mielinizate. Joncţiunile Janvier, noduli cu importanţă foarte mare în transmisia nervoasă, sunt prezenţi la nivelul tuturor fibrelor mielinizate, iar distanţa dintre noduli scade proporţional cu reducerea grosimii fibrelor nervoase.

Anestezicele locale acţionează la nivelul nodulilor Janvier, determinând blocarea transmisiei doar dacă depolarizarea este stopată la trei, patru noduli succesivi. Din acest motiv, fibrele groase care prezintă distanţe mari între noduli impun utilizarea de concentraţii mari de anestezic local pentru a bloca transmisia nervoasă.

Fibrele C sunt nemielinizate şi sunt utilizate în transmisia somatică, dar şi vegetativă. Fibrele C care sunt utilizate pentru transmisia somatică, au specificitate pentru informaţia nociceptivă şi de temperatură. Fibrele C cu transmisie de informaţii vegetative sunt fibre aferente postganglionare, dar şi eferente postganglionare. Fiind nemielinizate, nu au noduli Janvier şi astfel sunt mai facil de blocat, pentru că depolarizarea membranară poate fi executată oriunde pe lungimea fibrei nervoase.

Datorită acestor variaţii de dimensiuni ale fibrelor şi implicit de sensibilitate la anestezicele locale, se pot realiza blocuri diferenţiale care să corespundă intenţiei medicului şi scopului tratamentului iniţiat.

Astfel, injectarea de substanţă anestezică locală pe cale peridurală cu intenţie analgezică pentru naştere poate bloca fibrele Aγ şi Aδ, dar şi fibrele C (fibrele implicate în transmisia nociceptivă), fără să afecteze fibrele Aα şi fibrele Aβ (implicate în transmisia informaţiei motorii, de tact şi presiune).

Blocarea transmisiei vegetative apare de obicei datorită pierderii transmisiei la nivelul fibrelor B (preganglionare) şi la nivelul fibrelor C (postganglionare).

Acest tip de blocare este diferit de blocul nervos complet necesar spre exemplu pentru o intervenţie chirurgicală, unde toate funcţiile de transmisie nervoasă trebuiesc blocate.

Un aspect particular care include importanţa grosimii fibrelor este reprezentat de fibrele mixte, care conţin un „mănunchi", un amestec de diferite grosimi de fibre.

Nervii sunt înconjuraţi de un ţesut conjunctiv, perineurium, care se îngroaşă pe măsură ce nervul spinal părăseşte dura mater. Grosimea acestui ţesut devine mai subţire pe măsură ce nervul se ramifică şi ramurile se apropie de periferie. Perineurium-ul este o adevărată barieră pentru molecula de anestezic local care ar trebui să ajungă la fibrele nervoase de la nivelul unui nerv mixt. Astfel, nervii subcutanaţi sunt mai uşor de blocat cu soluţii diluate, în timp ce nervii peridurali, care prezintă cel mai gros perineurium, pot fi blocaţi doar cu soluţii concentrate. La nivelul spaţiului subarahnoidian, nervii spinali nu au prineurinum şi de aceea pot fi uşor de blocat, necesitând doar 10-20% din doza necesară pentru blocarea nervilor din spaţiul peridural. Pentru nervii periferici groşi, cum sunt cei de la nivelul plexului brahial, aranjarea fibrelor la nivelul nervului diferă cu zona aleasă. Astfel, fibrele care inervează structurile proximale sunt aşezate spre exteriorul nervului, aproape de ţesutul conjunctiv, spre manta, în timp ce fibrele repartizate pentru structurile distale sunt localizate spre centrul nervului (core). De aceea se observă că blocul motor al musculaturii umărului, de exemplu, apare anterior blocului senzorial de la nivelul părţii distale al membrului superior (58).

Scanned with OKEN Scanner

Distribuţia senzitivă cutanată poate fi reprezentată ca un dermatom individual ce corespunde derivaţiei unei singure rădăcini nervoase, sau ca un teritoriu de distribuţie al nervului periferic reprezentând derivaţia mai multor rădăcini nervoase. Structurile profunde deservite de un nerv nu se găsesc întotdeauna sub teritoriul de distribuţie cutanată al acestuia. Exemplu: nervul musculo-cutanat (C_5, C_6, C_7) inervează muşchii flexori ai braţului, iar distribuţia sa cutanată se află la nivelul regiunii laterale a antebraţului. Diferenţa aceasta senzitivo-motorie dată de blocul nervului permite efectuarea mişcărilor voluntare în timpul intervenţiei chirurgicale. De exemplu: intervenţia pentru contractura Dupuytren se poate practica după blocarea nervilor cubital şi median la nivelul încheieturii mâinii, obţinându-se bloc senzitiv fără afectarea muşchilor antebraţului care pot fi flectaţi. Nervul motor al unui muşchi (legea Hilton) se ramifică într-o ramură pentru articulaţia pe care muşchiul o mobilizează şi o altă ramură pentru pielea care acoperă articulaţia; în acest mod, inervaţia unei articulaţii este asigurată de toţi nervii care o traversează. Acest principiu are importanţă în alegerea tipului de tehnică regională pentru chirurgia articulaţiilor. De exemplu: în chirurgia genunchiului, trebuie blocate fibre ale nervilor obturator, femural, sciatic, cutanat al coapsei.

Durerea postoperatorie se datorește dezvoltării fenomenelor inflamatorii periferice de la nivelul leziunii chirurgicale, cu eliberarea mediatorilor care sunt amintiţi în capitolul respectiv. Pe de altă parte, există conceptul de inflamaţie neurogenică, legat de modificările vasculare induse de activarea retrogradă a nervilor senzitivi (43). În studiile pe animale, stimularea directă a fibrelor C induce o reacţie inflamatoare la nivelul pielii, dar secţionarea nervului periferic reduce faza precoce a inflamaţiei determinată de injectarea unor substanţe iritante, însă faza tardivă este crescută (20).

Blocul periferic în studiile pe animal limitează eliberarea locală de substanţă P după o leziune termică, dar nu sunt date concludente care să susţină reducerea inflamaţiei prin bloc nervos (2).

Studiile umane n-au confirmat nici ele posibilitatea reducerii inflamaţiei prin utilizarea de bloc nervos, totuşi, blocul nervos reduce formarea papulei după o leziune termică (67).

Un studiu recent pune în evidenţă, într-un studiu pe animal, că un bloc periferic de sciatic, prelungit până la cel puţin 6 ore, reduce dezvoltarea inflamaţiei periferice, dar şi a alodiniei mecanice rezultante (35).

În majoritatea cazurilor operatorii sunt secţionaţi nervi periferici, iar consecinţa este apariţia de impulsuri ectopice la nivelul aferenţelor secţionate (20). Totodată apar modificări la măduva spinării, unde fibrele secţionate se termină. Una dintre modificări este sensibilizarea centrală, care este baza pentru hiperalgezie şi alodinie. S-a sugerat că descărcările de scurtă durată determinate de secţiunea nervoasă induce sensibilizarea, iar blocul nervos realizat cu anestezice locale ar reprezenta o prevenire a durerii. Studiile pe şobolan nu au demonstrat acest lucru. Descărcările nervoase de la capetele secţionate nu sunt scurte (minute), ci pot persista ore sau zile. De aceea blocul cu xilină sau bupivacaină nu poate fi preventiv, datorită duratei sale scurte (2). Pe de altă parte se produce un semnal tonic de la periferie care este în parte inhibitor, dar dacă el este blocat, celulele centrale îşi extind câmpul receptor şi îşi cresc excitabilitatea (67). Ca rezultat sunt doi factori care iniţiază hiperalgezia: răspunsul la descărcarea postlezională şi răspunsul la blocarea impulsului tonic de la periferie.

Un studiu recent demonstrează prevenirea apariţiei hiperalgeziei după secţionarea nervoasă prin utilizarea unui bloc nervos cu un anestezic local cu acţiune foarte lungă – N butyl Tetracaina (35).

Incizia chirurgicală poate intersecta traiectul mai multor nervi adiacenţi, care pot avea trasee variabile, chiar suprapuneri şi de aceea este mai prudent de a bloca nervii adiacenţi chiar dacă incizia este uneori în întregime pe teritoriul unui singur nerv.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea actului chirurgical impune tipul de bloc utilizat. În acest sens, intervenţia chirurgicală efectuată deasupra genunchiului sau cotului necesită o anestezie de plex, în timp ce o intervenţie la nivelul piciorului sau mâinii se poate efectua cu un bloc de nerv periferic; dar dacă necesităţile de tehnică chirurgicală impun utilizarea tourniquet-ului, anestezia de plex devine necesară pentru a permite pacientului tolerarea acestuia.

Blocul de nervi periferici poate fi realizat postoperator pentru a îmbunătăţi analgezia, pentru a reduce greaţa şi vărsăturile prin scăderea sau renunţarea la opioizi. Riscurile sunt legate de lezarea nervilor. Factorii implicaţi în lezarea nervoasă sunt: traumatismul direct prin ac, toxicitatea anestezicului local, ischemia nervului. Sunt o serie de factori suplimentari precum compresiunea, tracţiunea nervului care pot apărea intra- sau postoperator, sau tulburări neurologice sau metabolice. Sumarea unora dintre aceşti factori poate induce leziune metabolică, ischemică sau mecanică, cu generarea de modificări structurale sau funcţionale (75). Asocierea unuia sau mai multor factori care contribuie la disfuncţie induc noi simptome; acest fenomen este denumit sindromul „double crush", descris de Upton si McComas în 1973. Ei au arătat că axonul lezat sau comprimat la un anumit nivel poate fi susceptibil de lezare la un nivel mai distal (53).

În acest concept se încadrează şi tratamentul cu cisplatin, care induce o neuropatie periferică după o cumulare de 300-600 mg/m^2, incidenţa fiind de 85%.

A fost descris un caz de disfuncţie neurologică severă la 48 ore postoperator pentru rezecţie şi reconstrucţie de umăr, la o pacientă care a primit citostatice pentru un sarcom de umăr (între care cisplatin), la care s-a practicat un bloc interscalenic postoperator, fără lezare de nerv. Pacienta primise cisplatin 840 mg/m^2, iar analgezia a fost realizată cu bupivacaină 0,5%, care nu are efecte neurotoxice, dar asocierea cisplatinului cu substanţa anestezică şi adaugarea de adrenalină au determinat probabil disfuncţia neuronală prin reducerea fluxului sanguin endoneuronal, conducând în final la constituirea sindromului „double crush". Autorii recomandă evaluarea riscului de realizare a unui bloc neuronal la pacienţii care primesc doze peste 300 mg/m^2 cisplatin (26).

12.2.2. Alegerea anestezicului local şi dozarea

Pentru blocurile nervoase se utilizează concentraţii mai mici comparativ cu cele utilizate în cazul anesteziei peridurale (de exemplu: xilină 1%, bupivacaină 0,25%), doza redusă reducând riscul de toxicitate locală sau sistemică. Toxicitatea locală este dependentă de concentraţie (59). Necesitatea concentraţiilor mici este dată şi de volumul mare de anestezic local utilizat pentru blocarea unui nerv periferic dificil de localizat exact sau pentru blocarea mai multor filete nervoase. Utilizarea unor concentraţii mari determină depăşirea dozei toxice. Autorii susţin că putem utiliza o cantitate de două ori mai mare de xilină 1% faţă de 2% înainte de a exista riscul toxic (33).

Absorbţia anestezicului şi durata anesteziei variază cu doza, substanţa, localizarea injectării şi utilizarea substanţelor vasoconstrictoare. Concentraţii sanguine maxime de anestezic local apar după infiltraţia de nerv intercostal, urmate de concentraţiile observate după anestezia peridurală, bloc de plex brahial şi caudal. Durata blocului nervos este dependentă de vascularizaţia zonei injectate. De exemplu: o doză egală de anestezic local asigură 3-4 ore de anestezie realizată prin injectare în spaţiul peridural, iar injectarea pentru un bloc de nerv sciatic determină anestezie pe o durată de 24-36 de ore.

Se consideră utilă asocierea de adrenalină 1 : 200.000 datorită prelungirii duratei blocului, dar şi prin micşorarea concentraţiei sanguine de anestezic local. Nu este recomandată utilizarea asocierii adrenalinei în apropierea unor zone cu circulaţie de tip terminal, ca în cazul degetului sau penisului sau când se utilizează o tehnică regională intravenoasă.

12.2.3. Localizarea nervului

Sunt nervi pentru care există repere fixe – os, artere şi de aceea sunt relativ facil de blocat. În cazul altor nervi, cum ar fi nervul obturator, necesită volume mari de anestezic local pentru a realiza un bloc la nivelul dorit. De aceea se recomandă utilizarea tehnicii obţinerii paresteziei ca semn de localizare a nervului. Utilizarea acestei tehnici poate determina injectarea accidentală intraneuronală de substanţă (acest accident se manifestă prin apariţia crampei sau durerii în timpul injectării). De multe ori, chiar fără să se fi injectat substanţă intraneuronal se semnalează apariţia unei neuropatii reziduale. Sunt autori care raportează un număr de 2,8% de cazuri cu neuropatie reziduală după bloc radial când a fost utilizată tehnica obţinerii paresteziei ca reperare a nervului, comparativ cu 0,8% prin utilizarea altor tehnici (60). Un alt inconvenient este legat de disconfortul resimţit de pacient şi care poate fi rezolvat printr-o bună explicare a metodei cu acceptarea sa şi sedare adecvată.

O alternativă pentru această tehnică este utilizarea unui stimulator de nerv. Se utilizează un curent electric de intensitate redusă care, aplicat unui nerv periferic, va produce stimularea fibrelor sale motorii identificând localizarea nervului fără ca acul să fie în contact cu nervul şi fără un disconfort important al pacientului. Această tehnică se preferă pentru pacienţii necooperanţi. Absenţa contactului cu nervul reduce riscul lezării nervoase. Stimulatorul ideal trebuie să aibă capacitatea de a furniza o intensitate variabilă, care permite utilizarea unui curent de intensitate mai mare la începutul explorării, iar pe măsură ce se apropie de nerv, intensitatea va fi redusă. 1 mA poate induce o contracţie musculară, dar injectarea de anestezic va fi executată doar când contracţia este determinată de un curent cu intensitate de 0,3-0,5 mA. În acest moment, injectarea unei doze-test de 2-3 ml de anestezic local aboleşte contracţia musculară, ceea ce indică faptul că s-a realizat o bună localizare a nervului şi se injectează doza dorită. Actualmente se utilizează ace izolate până la vârful acului pentru a permite eliberarea curentului de la nivelul unei zone mici. Acul se continuă la exterior cu un cateter care permite injectarea anestezicului şi reinjectarea când este nevoie, dacă condiţiile locale o permit.

Anestezia regională este foarte populară acum în SUA şi în alte ţări occidentale, datorită abilităţii ei de a fi utilizată cu succes în chirurgia ambulatorie. Acest lucru se datoreşte durerii reduse, absenţei greţurilor şi vărsăturilor şi ameţelilor. Pentru chirurgia membrului superior, timpul de staţionare în spital se scurtează cu 70 de minute. Acelaşi timp a fost realizat după blocul de plex popliteal pentru chirurgia varicelor.

Utilizarea tehnicilor continue în blocul interscalenic îmbunătăţeşte reabilitarea prin reducerea durerilor la exerciţiile fizice. Un aspect asemănător este remarcat după blocul de plex lombar pentru chirurgia genunchiului (16).

12.2.4. Tipurile de blocuri

În continuare vom prezenta tipurile de blocuri care se efectuează şi substanţele anestezice sau combinaţiile de anestezice utilizate. Tehnica blocurilor nervoase periferice depăşeşte cadrul lucrării de faţă, aceasta fiind descrisă pe larg, cu desene, în tratatele de anestezie româneşti sau străine.

Cap şi gât

Anestezia regională în acest segment este puţin utilizată din cauza incertitudinii legate de posibilitatea menţinerii căii respiratorii libere. Blocul de nerv occipital şi de trigemen sunt utilizate cu scop diagnostic sau neurolitic în cazul sindroamelor dureroase cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Blocul la nivel ocular

Blocul retrobulbar se obţine prin injectarea anestezicului local în conul muscular care înconjură ochiul. Substanţele utilizate se administrează sub formă de amestec care cuprinde: volume egale de xilină 2% şi bupivacaină 0,75%, cantitatea injectată fiind de 5 ml, la care unii medici adaugă 5 U/ml de hialuronidază, iar alţii, 5 μg/ml adrenalină cu scopul de a îmbunătăţi distribuţia substanţei în interiorul orbitei şi a determina vasoconstricţie pentru prelungirea duratei de acţiune. Durata anesteziei este de 6-12 ore, efectul se instalează în cinci minute.

Complicaţiile sunt legate de injectarea accidentală intravascular, intraocular, subarahnoidian, în nervul optic şi chiar în muşchii oculari (12).

Anestezia retrobulbară pentru operaţii intraoculare pune problema aprecierii timpului operator, iar durerea postoperatorie determină alte probleme, mai ales după proceduri precum ciclodestructive şi vitroretinale. De aceea, un studiu relativ recent a verificat posibilitatea utilizării unui cateter introdus retrobulbar care permite reinjectarea de anestezic în amestec cu un opioid (morfina). Posibilitatea prelungirii anesteziei prin reinjectare este bună, cu rezultate excelente după cum reiese din studiul de faţă, dar autorii nu au remarcat nici un efect de prelungire a analgeziei prin adăugarea morfinei retrobulbar (27).

Anestezia peribulbară a fost descrisă în 1986 şi de atunci a suferit o serie de modificări pentru a îmbunătăţi metoda. O propunere recentă se referă la o singuă injectare medial de canthus şi care asigură o anestezie bună, achinezie, cu mai puţine complicaţii (8).

Într-un studiu mai recent s-a utilizat ropivacaină 1% în amestec de 50% cu xilină 2% şi hialuronidază 25 U, cantitatea fiind stabilită de gradul de umplere a spaţiului peribulbar. S-a ales ropivacaina datorită proprietăţilor asemănatoare cu ale bupivacainei, dar cu toxicitate redusă. Studiul a arătat o analgezie bună cu ropivacaină+xilină, chiar mai bună decât cu bupivacaină, iar ptoza palpebrală apare cu o frecvenţă mai mică datorită unei singure injectări (22).

Un studiu relativ recent utilizând bupivacaină cu adaos de morfină 50 µg/kg pentru bloc peribulbar în cazul operaţiilor vitroretiniene a demonstrat analgezie superioară şi cu durată mai mare decât în cazul utilizării doar de bupivacaină, fără efecte secundare importante (61).

Pentru blocul peribulbar, adăugarea de clonidină 1 µg/kg la doza de xilină 2% creşte durata blocului fără efecte secundare semnificative. Autorii indică totuşi necesitatea unor loturi mai mari de pacienţi pentru a putea decide indicaţia de utilizare a acestui amestec de substanţe (39).

Blocul peribulbar poate fi realizat cu ajutorul unui amestec 1/1 de bupivacaină 0,5% şi xilină 2%, pentru a obţine o instalare rapidă a blocului senzorial şi motor cu o analgezie postoperatorie prelungită. Compararea condiţiilor operatorii şi anestezice ale amestecului de substanţe anestezice menţionate cu R a arătat că R 0,75% este o alternativă bună şi determină o anestezie excelentă pentru operaţiile oftalmologice vitroretinale (23).

Blocul de nerv trigemen

Se poate realiza ideal la nivelul ganglionului central Gasser (trecând prin foramen ovale), care cuprinde cele trei ramuri, fiind utilizat în cazul nevralgiei de trigemen. Din păcate, această tehnică este foarte dificilă şi cu riscuri mari de injectare subarahnoidiană. Trebuie efectuată sub control radiologic.

Se utilizează xilină 2%, 0,5-1 ml sau bupivacaină 0,5%.

În cazul nevralgiei se practică neuroliza cu alcool 80% şi fenol 5-10% în glicerină administrând 0,1 ml până la realizarea efectului dorit.

Accidente: injectarea subarahnoidiană determină pierderea conştienţei şi blocul nervilor cranieni ipsilaterali. În cazul atingerii nervului oftalmic, determină ulceraţie corneană.

De aceea, mai uşor şi mai sigur, se utilizează blocarea ramurilor superficiale (ramul oftalmic, maxilar şi mandibular).

Blocul de plex cervical

Plexul cervical este unic datorită separării fibrelor senzitive de cele motorii aproape imediat după începerea traseului ca plex, putând fi blocate separat. Plexul se formează din rădăcinile nervoase ale nervilor cervicali II, III, IV.

Blocarea nervilor cervicali superficiali sau a plexului cervical se poate utiliza în cazul intervenţiilor la nivelul regiunii anterioare sau laterale a gâtului (tiroidectomie, endarterectomie carotidiană). Riscurile majore sunt date de injectarea în artera vertebrală, foramina vertebrală sau chiar în spaţiul subarahnoidian cervical. Pentru porţiunea profundă a plexului, riscul este legat de blocarea nervului frenic, incident grav pentru persoanele cu probleme respiratorii.

Se utilizează câte 10 ml din următoarele anestezice: bupivacaina 0,5%, xilină 2%, prilocaină 1%. La toate se poate asocia adrenalina 1/200.000 pentru prelungirea blocului.

Pentru blocul bilateral se utilizează o concentraţie mai mică de anestezic local: xilină 1% sau bupivacaină 0,25%.

Blocul de nerv occipital

După cum am amintit, este foarte rar utilizat în scop terapeutic ca anestezie pentru o intervenţie chirurgicală şi cât mai frecvent pentru diagnosticul unor sindroame dureroase localizate la cap sau gât.

Se injectează bupivacaină 0,25% sau prilocaina 1% în doză de 7-9 ml care asigură un bloc de 6 ore.

Durerea în perioada postoperatorie din neurochirurgie nu a fost studiată cu atenţie şi nici tratamentul ei. După craniotomie se sugerează utilizarea blocului de scalp cu ropivacaina 0,75%. Se utilizează tehnica descrisă de Pinosky: blocarea nervilor supraorbitar, supratrohlear, auriculotemporal, dar şi infiltrare la nivelul fasciei scalpului. Se mai infiltrează şi nervul postauricular, dar şi nervii occipitali. Acest tip de bloc este indicat de autori în cazul tratării durerii posoperatorii după craniotomia supratentorială cu rezultate foarte bune (49).

Anestezia pentru calea aeriană

Orice intervenţie la nivelul căii aeriene pentru laringoscopie, intubaţie orotraheală poate induce larigospasm, tuse, dar şi reflexe cardiovasculare de tip hipertensiune arterială, tahiaritmii, cu risc vital pentru pacienţii cu o patologie cardiacă. Anestezistul poate bloca aceste reflexe prin anestezia căilor nervoase implicate.

Pentru o eventuală intubaţie dificilă cu utilizarea bronhofibroscopului pe cale nazală pentru intubaţie este nevoie de anestezie la nivelul mucoasei nazale (inervată de ramuri din diviziunea mijlocie a trigemenului). Aplicarea topică de anestezic local este foarte eficientă. Este una dintre indicaţiile de elecţie pentru cocaină – 4% (dar din cauza utilizării ilicite, nu se găseşte în general şi de aceea se utilizează un amestec de xilină 4% cu adrenalină).

Mai departe este necesară blocarea ramurilor nervului laringeu superior, ramuri din nervul vag. Sunt autori care recomandă pentru completarea anesteziei în vederea intubaţiei

traheale pe respiraţie spontană, adiţionarea anesteziei de mucoasă traheală la nivelul corzilor vocale şi sub corzile vocale transmembranar-cricotiroidian. Dar cei mai mulţi autori atenţionează asupra riscului de vărsătură şi aspiraţie dacă reflexul realizat la nivelul corzilor vocale este eliminat (45).

Extremitatea superioară

Inervaţia este realizată de rădăcinile nervoase care se extind de la C5 la T1. Nervii sunt „înveliţi" într-o fascie care ajută blocarea lor ţinând anestezicul local aproape de ramurile nervoase. Indicaţiile *blocurilor de plex brahial* sunt: chirurgia ortopedică, plastică şi reparatorie a membrului superior.

Blocul de plex brahial se poate realiza prin *abordare supraclaviculară*. Este eficient prin acest abord, necesitând o cantitate mică de anestezic datorită poziţionării trunchiurilor plexului în mod compact. Complicaţia cea mai frecventă este pneumotoraxul.

Altă tehnică utilizată este *abordarea interscalenică* a plexului brahial, tehnica utilizând inducerea de parestezie sau, după cum am amintit mai sus, folosind un generator de semnal electric.

Se utilizează anestezice locale: 25-40 ml soluţie de xilină 1% sau bupivacaină 0,25%.

Abordarea axilară

Blocul se realizează în jurul arterei axilare, unde ramurile se regrupează în ramuri terminale. Sunt descrise mai multe tehnici cu avantaje şi dezavantaje, iar utilizarea acului cu cateter prin care se poate readministra anestezic local ori de câte ori este nevoie este o alegere atractivă.

Clonidina prelungeşte durata analgeziei după administrarea în amestec cu anestezice locale pentru realizarea blocului de plex brahial (4). Sunt autori care încearcă să găsească dacă clonidina are proprietăţi analgezice intrinseci pentru realizarea unui bloc nervos, în condiţiile în care substanţa induce analgezie dacă este administrată peridural sau subarahnoidian (15). Autorii au administrat la sfârşitul intervenţiei chirurgicale executate la nivelul mâinii clonidină 150 μg în teaca plexului brahial la nivel axilar, dar nu au observat prelungirea timpului de analgezie postoperatorie (62).

În cazul blocului de plex brahial, studii cu ultrasunete arată şi susţin realizarea lui cât mai aproape în axilă pentru că cele trei părţi principale nervoase încep să se despartă aproape după trecerea de marginea muşchiului mic pectoral (57).

Un studiu din 1999 atestă utilizarea tramadolului cu mepivacaină pentru realizarea unui bloc axilar. Tramadolul are afinitate pentru receptorul opioid μ, iar metabolitul său M1 produs prin O-demetilare prezintă o afinitate mai mare decât tramadolul însuşi (28). Tramadolul inhibă recaptarea noradrenalinei şi a serotoninei, ceea ce i-a făcut pe autori să vină cu supoziţia că tramadolul ar putea avea un efect asemănător cu clonidina prin injectarea împreună cu AL la nivelul plexului brahial. Autorii confirmă că amestecul de tramadol 100 mg cu mepivacaină 1% asigură o analgezie prelungită peste efectul obţinut doar cu AL (32).

Autorii au folosit o scară de evaluare a forţei musculare:

0 Paralizie completă
1 Paralizie aproape completă
2 Afectare pronunţată a mobilităţii

3 Tulburare uşoară a motilităţii
4 Reducere pronunţată a forţei musculare
5 Uşoară reducere a forţei musculare
6 Forţă musculară normală.

Operaţiile importante la nivelul umărului sunt urmate de dureri mari în primele 48 de ore din perioada postoperatorie. Pentru aceste situaţii, blocul plexului brahial continuu la nivel scalenic este considerat ca fiind tehnica ideală pentru analgezie (29), mai bună decât analgezia în sistem PCA. Se administrează continuu 0,125% bupivacaină, cu o rată de 0,125 ml/kg/oră. Dezavantajul este dat de cantitatea mare de anestezic local utilizat cu risc crescut de toxicitate prin acumularea substanţei. În cazul chirurgiei posttraumatice a mâinii se utilizează un sistem tip PCA fără infuzie de bază prin intermediul unui cateter la nivelul plexului brahial introdus axilar cu obţinerea unei analgezii de bună calitate, reducându-se cantitatea de substanţă cu până la 70% (78).

Rezultatul studiului arată că administrarea continuă interscalenică la nivelul plexului brahial trebuie să aibă o infuzie continuă de 5 ml/oră cu bolusuri PCA de 2,5 ml la comandă şi bloc de 30 minute pentru bupivacaină 0,125% pentru chirurgia umărului (73).

Blocul de plex brahial poate fi realizat şi la nivelul canalului humeral cu sau fără neurostimulator (tehnică descrisă în 1994 de Dupre). Tehnica asigură un bloc selectiv pentru fiecare nerv principal al plexului, poate fi realizată şi prin injectări multiple (38).

Studiul recent confirmă avantajul unui loc unic de injectare a substanţei anestezice (canal humeral) unde se află cei patru nervi principali ai extremităţii superioare. Tehnica este bună pentru cazurile de traumatisme, dar şi pentru chirurgia ambulatorie (10).

Blocul de plex brahial prin abord interscalenic este, după unii autori, foarte eficient în cazul chirurgiei umărului. Se poate realiza prin administrare continuă de anestezic local printr-un cateter sau cu utilizarea unui anestezic cu acţiune lungă. S-au utilizat combinaţii cu morfină la anestezicul local (bupivacaină) fără a se obţine o analgezie mai lungă (17).

Asocierea de clonidină 150 μg la bupivacaină nu determină o îmbunătăţire a analgeziei şi nu prelungeşte durata analgeziei. Cu sau fără clonidină, 40 ml bupivacaină 0,5% cu adrenalină asigură analgezie de 15 ore benefică pentru pacienţii mai ales la care se aplică un tourniquiet. Singurul efect remarcat este reducerea presiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace (13).

O analiză a studiilor referitoare la rolul adăugării unor diferite substanţe la AL pentru blocul de plex brahial, pe o perioadă cuprinsă între 1966 şi 1999, a arătat următoarele: asocierea de opioizi ca adjuvanţi analgezici nu aduce beneficii importane; doar clonidina în doză de 150 μg îmbunătăţeşte analgezia fără efecte secundare importante; un singur studiu este favorabil utilizării de neostigmină pentru prelungirea analgeziei (46).

Utilizarea ropivacainei pentru blocul de plex brahial interscalenic aduce avantajul intrării rapide în acţiune şi durata analgeziei este suficientă pentru intervenţia chirurgicală şi pentru analgezia din primele ore postoperatorii. Concentraţia optimă descrisă de autori este de 0,75%, fără apariţia de tulburări respiratorii importante (11).

S-a studiat comparativ eficacitatea utilizării sistemului tip PCA pe cateter introdus interscalenic cu ropivacaină 0,2%, faţă de PCA cu morfină pentru tratamentul durerii postoperatorii după intervenţie pe umăr. Utilizarea căii interscalenice asigură o analgezie excelentă fără efectele secundare inerente opioizilor (5).

Recent, a fost descris un tip particular de bloc: axilar-interscalenic, numit şi „invers" pentru operaţie ortopedică de umăr şi cot. A fost efectuat cu mepivacaină 1,5%, injectându-se 30 ml la care s-a adăugat bicarbonat de sodiu pentru a obţine blocul mai repede. Autorii raportează realizarea unei anestezii bune şi acceptabile pentru chirurg şi pentru pacient (9).

Scanned with OKEN Scanner

Tot pentru analgezia după chirurgia umărului, într-un alt articol este descrisă o altă tehnică, pentru că se argumentează că inserţia cateterului interscalenic nu este o tehnică facilă. Ca alternativă se citează infiltrarea postoperatorie a plăgii şi lavaj pe tubul de dren chirurgical. Se preferă ropivacaina datorită toxicităţii reduse.

Administrarea de ropivacaină 0,2% sau bupivacaină 0,15% printr-un cateter plasat la nivel interscalenic după operaţii pe umăr asigură analgezie foarte bună, dar ropivacaina administrată în sistem PCA determină reducerea paresteziilor la degete cu păstrarea mai bună a funcţiei motorii verificate prin strângerea mâinii. Acest lucru facilitează recuperarea precoce şi îmbunătăţeşte starea pacientului (60).

Rezultatul studiului arată că infiltrarea plăgii după operaţia de umăr cu ropivacaină 7,5 mg/ml şi lavaj cu 30 ml din aceeaşi substanţă determină concentraţii plasmatice sub nivelul toxic, dar cu un nivel minim de durere (43).

Într-un alt studiu, adiţionarea de fentanyl 100 μg la xilină pentru bloc brahial a determinat creşterea ratei de succes a blocului şi a duratei analgeziei, dar a întârziat apariţia blocului senzorial (50).

Ionii de calciu au un rol important în analgezia indusă de opioid. Morfina după fixarea de receptor μ produce creşterea permeabilităţii de potasiu şi scăderea influxului de calciu la nivelul corpurilor celulare senzoriale care pot determina inhibiţia transmisiei neuronale (44). Sunt autori care susţin că administrarea concomitentă de blocanţi de canal de calciu cu opioizi creşte activitatea analgezică şi că aceste substanţe determină şi singure o acţiune antinociceptivă (25).

Ionii de calciu au un rol important în analgezia indusă de anestezicele locale, permeabilitatea lor fiind redusă de AL. Studiile arată potenţarea AL cu verapamil.

Studiul de faţă sugerează că durata analgeziei a fost crescută la pacienţii care au primit morfină şi xilină 1,5% pentru bloc brahial. Adăugarea de verapamil la xilină nu a determinat o creştere semnificativă a duratei blocului sau a analgeziei (56).

Într-un caz de fractură distală bilaterală de radius, la cererea pacientului s-a practicat o blocare bilaterală de plex brahial pe cale inerscalenică şi infraclaviculară cu ropivacaină (350 mg). Analgezia a fost satisfăcătoare, dar autorii recomandă utilizarea doar la persoane tinere, fără tare organice, din cauza existenţei riscului unei supradozări de AL (42).

Frecvenţa complicaţiilor neurologice după blocul de plex brahial variază între 0,2 şi 19%. Afectarea nervului poate fi determinată de traumatismul direct, toxicitatea anestezicului, ischemie sau combinarea factorilor. Deficitul neurologic este în general identificat în perioada postoperatorie imediată, dar poate apărea după zile sau chiar săptămâni după blocul regional. Executarea unui bloc nervos în perioada unei neuropatii subclinice va induce un risc crescut pentru complicaţia neurologică (77).

Autorii studiului prezintă faptul că repetarea blocului nervos pentru acelaşi grup de nervi chiar la interval de o săptămână nu induce leziuni nervoase, ceea ce confirmă siguranţa anesteziei regionale. Ei subliniază importanţa examenului neurologic preoperator pentru depistarea deficitelor neurologice preexistente care poate ar indica o altă tehnică anestezică (30).

În cazul blocului de plex brahial interscalenic, un incident grav este insuficienţa respiratorie severă acută din cauza parezei de nerv recurent bilateral care poate fi produsă prin blocul realizat sau prin preexistenţa unei pareze de nerv recurent controlaterale. Deşi capacitatea respiratorie este verificată preoperator în aceste situaţii de bloc, starea corzilor vocale nu este verificată, putând induce astfel de accidente (34).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1. *Studii epidemiologice asupra complicaţiilor neurologice după administrarea AL*

Tip de studiu	Anul	Număr pacienţi	Complicaţii
prospectiv	1997	40	7 radiculopatii
	1997	640	parestezii persistente
retrospectiv	1997	4767	6 parestezii persistente
retrospectiv	1997	550000	5 parestezii, 6 radiculopatii
pro,retrospectiv	1995	8500	4 radiculopatii, parestezii
prospectiv	1969	10440	2 pareze, 30 parestezii tranzitorii
retrospectiv	1969	11574	1 pareză
retrospectiv	1961	20000	3 parestezii, 1 meningită
retrospectiv	1960	10098	71 parestezie persistentă
retrospectiv	1959	10300	2 picior căzut

Locul de acţiune al AL nu este doar la nivelul canalului de sodiu, dar au şi acţiune de agonist la nivelul receptorului GABA, iar un grup acţionează la nivelul receptorului NMDA. AL nu determină doar analgezie, având şi efecte neuroprotectoare contra leziunilor ischemice neuronale, probabil datorită blocării influxului de sodiu (18).

Autorii acestui studiu demonstrează că AL precum procaina şi tetracaina inhibă potenţialul indus de receptorul NMDA activat, în funcţie de concentraţie, iar inhibiţia determinată de procaină este necompetitivă şi determină blocarea de canal. Rezultatele presupun că unele anestezice locale care au proprietăţi de antagonist de NMDA sunt mai benefice în tratamentul durerii şi în neuroprotecţie, datorită inhibării sensibilizării la durere şi prin reducerea lezării nervoase (51).

În cazul în care este necesar ca pacientul să fie treaz pentru mapping cerebral care să detecteze zona Wernicke a vorbirii, se poate utiliza anestezia locală pentru craniotomie şi anestezie regională de plex brahial interscalenic şi bloc femural, amândouă prin introducere de catetere prin detectare a filetelor cu stimulator nervos electric. S-a utilizat bupivacaină 0,5% la prima injectare şi 0,25% injectare continuă timp de 6 ore cât a durat intervenţia. Nu au fost detectate fenomene toxice (21).

Extremitatea distală a membrului superior

Pentru chirurgia cotului şi antebraţului se utilizează blocul de plex brahial pe cale supraclaviculară, care este cea mai eficace tehnică.

Locurile de elecţie sunt la nivelul cotului şi la articulaţia pumnului. Blocurile realizate aici nu afectează decât ramuri separate şi pot fi utilizate pentru teritorii reduse ca suprafaţă sau ca suplimentare pentru blocuri realizate la nivelul rădăcinilor nervoase dar care nu au prins toate ramurile.

Anestezia mâinii şi a pumnului

Este o anestezie dificilă datorită inervaţiei bogate.

Blocul plexului brahial pe cale supraclaviculară şi interscalenică sunt de elecţie în chirurgia regiunii de la baza policelui. Blocul realizat la nivel axilar este cel mai potrivit pentru chirurgia regiunii ulnare a pumnului, decompresia de nerv median şi chirurgia mâinii şi a degetelor. Dacă sunt zone neanesteziate utilizând aceste aborduri nervoase, atunci se efectuează blocuri ale ramurilor terminale ale cubitalului, radialului şi medianului la nivelul încheieturii pumnului.

O variantă interesantă şi foarte eficientă este anestezia regională intravenoasă. Este o anestezie de bună calitate, dar riscul ei major este indus de toxicitatea generală produsă de anestezic la ridicarea garoului.

Blocul la nivel digital

Se injectează la baza degetului atât la nivel palmar, cât şi la nivel dorsal 2 ml AL fără adiţionarea de vasoconstrictoare.

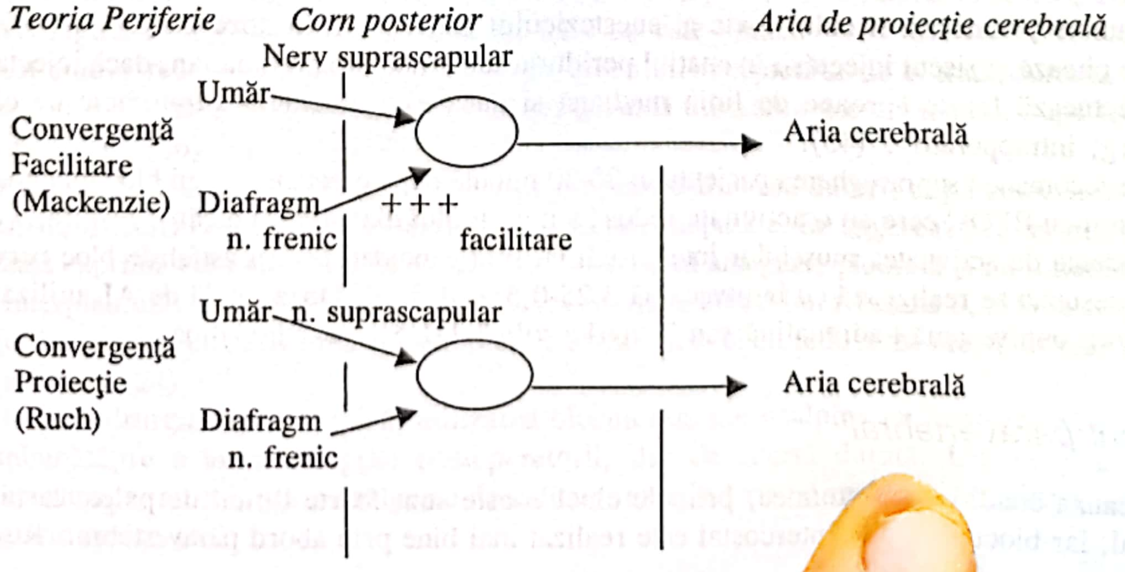
Pentru police se poate utiliza şi blocarea nervilor median şi radial la nivelul pumnului (41).

Blocuri la nivelul trunchiului

Anestezia pentru abdomen şi torace este în general obţinută prin injectare de substanţe anestezice locale în spaţiul peridural sau subarahnoidian. Dar sunt situaţii, rare, este adevărat, în care este preferabilă, din motive locale (infecţie, de exemplu), realizarea unui bloc anestezic, intercostal, paravertebral. Sunt şi situaţii clinice în care este de dorit realizarea unei anestezii separate somatice de blocarea filetelor simpatice (care, inevitabil, se realizează în acelaşi timp prin anestezia regională peridurală sau subarahnoidiană). Această separare în ceea ce priveşte blocul este realizabilă uşor datorită separării filetelor nervoase somatice de cele simpatice, repede, pe parcursul traseului nervului. Blocarea inervaţiei simpatice se realizează la nivelul ganglionilor principali : ganglionul stelat, plex celiac şi plex lombar. Aceste blocuri sunt dificil de realizat tehnic, comparativ cu anestezia axială prin care se poate bloca transmisia vegetativă, dar aceste blocuri separate oferă avantaje în anumite situaţii clinice.

Nervii somatici de la nivelul toracelui apar prin spaţiile intervertebrale respective şi trec prin orificii înguste triunghiulare paravertebrale. La nivelul acestor triunghiuri se separă ramurile simpatice. Ramura principală se aşază în şanţul intercostal de-a lungul suprafeţei inferioare a fiecărei coaste (pe acelaşi traiect se află o arteră şi o venă, toate protejate de marginea externă a coastei care depăşeşte caudal şanţul coastei). Din nerv se separă un ram senzorial lateral, iar trunchiul principal se îndreaptă spre peretele abdominal anterior, asigurând inervaţia senzorială şi motorie caudal până la nivelul pubisului.

Blocul de nerv suprascapular nu reduce durerea umărului controlateral posttoracotomie, chiar dacă s-a utilizat o anestezie peridurală eficientă. Acestă durere ţine de articulaţia umărului şi de aceea este legată de inervaţia diafragmului, iar nervul suprascapular nu este implicat (68).



Teoriile „convergenţei facilitării" şi „convergenţei proiecţiei" legate de durerea reflectată

În cadrul teoriei Mackenzie, un stimul de mică amploare care trece prin nervul somatic aferent suprascapular este amplificat şi modificat datorită semnalului dureros visceral care soseşte prin nervul frenic de la diafragm; creierul interpretează greşit că durerea este la umăr. Ruch are o teorie asemănătoare: semnalele somatice aferente şi durerea viscerală converg spre acelaşi neuron medular. Creierul interpretează semnalul ca durere localizată în aria somatică a umărului.

Ramurile lombare superioare formează nervii ilioinghinali care au traiect lateral printre muşchii peretelui abdominal la nivelul crestei iliace, putând trece şi mai anterior asigurând inervaţia regiunii inghinale.

Blocul nervilor intercostali

Injectarea de substanţe anestezice locale la nivel intercostal poate determina anestezie senzorială şi motorie a peretelui abdominal de la apendicele xifoid la pubis.

Se poate utiliza blocul intercostal întins pe cinci sau şase niveluri pentru analgezie a peretelui abdominal anterior după colecistectomie sau operaţii gastrice. În anumite situaţii se citează utilizarea acestui tip de bloc, intraoperator, pentru anestezie şi relaxare musculară, dar în asociere cu anestezie generală superficială (adiţionarea unui anestezic volatil la 1-1,5 MAC), uneori fiind nevoie şi de un bloc simpatic la nivelul plexului celiac pentru că inervaţia peritoneală şi subdiafragmatică este transmisă pe alte căi nervoase şi care nu sunt blocate la nivel intercostal (45). Utilizarea unui anestezic local cu durată mare de acţiune facilitează trezirea şi recuperarea postoperatorie în cadrul sistemului „fast-track" care induce timpi de spitalizare mici cu eficacitate crescută.

Blocul unilateral se utilizează în cazul fracturilor costale, ca şi pentru analgezia postoperatorie după toracotomie şi pentru introducerea tuburilor pleurale. În aceste situaţii este necesară blocarea pe două-trei niveluri cranial şi două-trei niveluri caudal din cauza suprapunerii segmentelor inervate de intercostali.

Riscurile sunt în general reduse, dar se recomandă administrarea de analgezice şi sedative pentru manevra executată în *prone position*. În această situaţie, monitorizarea este obligatorie şi datorită riscului toxic al anestezicului administrat în doze mari.

Se citează şi riscul injectării în spaţiul peridural sau chiar subarahnoidian, dacă injectarea se efectuează foarte aproape de linia mediană şi dacă este efectuată intratoracic de către chirurg, intraoperator! (45).

Se recomandă supravegherea pacientului 20-30 minute după executarea unui bloc intercostal. Pacienţii cu BPOC care au o activitate redusă a muşchiului diafragm şi a căror respiraţie este dependentă de activitatea muşchilor intercostali nu sunt candidaţi pentru astfel de bloc nervos.

Anestezia se realizează cu bupivacaină 0,25-0,5%, 3-5 ml. Doza totală de AL utilizată: 3 mg/kg bupivacaină+adrenalină sau 7 mg/kg xilină 1-1,5% + adrenalină.

Blocul paravertebral

Din cauza condiţiilor anatomice, primele cinci coaste sunt foarte dificil de palpat la nivel lateral, iar blocul de nerv intercostal este realizat mai bine prin abord paravertebral. Riscul

de incidente legate de înţeparea plămânului, ca şi de injectare în spaţiul intervertebral, este foarte mare. Foarte aproape de spaţiul intervertebral se află ganglionul simpatic, ceea ce determină realizarea şi a unui bloc simpatic care nu este totdeauna dorit. Totuşi, este o tehnică folositoare ca anestezie pentru segmentele toracice superioare, de exemplu: o fractură costală sau pentru durerea dintr-o leziune herpes-zoster.

În cazul blocului realizat în regiunea toracică înaltă, injectarea trebuie efectuată la fiecare nivel după identificarea apofizei spinoase; la nivel lombar, apofiza spinoasă indică apofiza transversă care marchează locul de injectat.

În cazul acestui tip de bloc exisă riscul de pneumotorax, pentru cel realizat la nivel toracic, bineînţeles, ca şi riscul de injectare subarahnoidiană la acelaşi nivel (se poate produce anestezie subarahnoidiană totală!). Trebuie avut grijă şi la cantitatea de anestezic local injectată, din cauza riscului de toxicitate sistemică.

Pentru chirurgia sânului, apariţia greţurilor, vărsăturilor postoperatorii sunt elemente care prelungesc spitalizarea. De aceea, se preferă blocul toracic paravertebral cu bupivacaină 0,5% cu supliment de adrenalină. Utilizarea acestei tehnici, deşi cere mai mult timp pentru execuţie, asigură o analgezie excelentă cu reducerea durerilor până la 48 ore şi fără senzaţiile neplăcute amintite. Autorii recomandă tehnica în locul anesteziei generale (37).

Analgezia intrapleurală (interpleurală)

Este descrisă ca posibilă alternativă pentru analgezie la nivelul abdominal superior (78). Substanţa anestezică difuzează prin pleura parietală la nivelul nervilor intercostali, dar poate ajunge şi la ganglionii simpatici aşezaţi în lungul marginilor vertebrale anterioare. Durata de acţiune este scurtă şi de aceea este nevoie de cantităţi mari de anestezic, cu risc toxic. Este posibil de utilizat şi posttoracotomie, dar drenajul aspirativ pleural existent reduce eficacitatea metodei.

Este eficace în cazul traumatismelor toracice cu leziuni costale sau de părţi moi şi fără drenaj pleural.

Realizarea anesteziei se face pe cateter interpleural, administrându-se bupivacaină 0,5%+ adrenalină 1/200.000 în cantitate de 20 ml bolus, care asigură analgezia pentru 9 ore urmată de o perfizie continuă pe cateter 5-10 ml/oră, bupivacaină 0,25%. Administrarea se poate face timp de 72 de ore (41). După 24 de ore de perfuzie se realizează o concentraţie de AL saguin de 1,64 μg/ml, concentraţie care nu este toxică.

Un studiu recent confirmă incapacitatea blocului interpleural de a trata durerea posttoracotomie. În aceste condiţii, autorii nu recomandă utilizarea acestei tehnici după toracotomia laterală (66).

Analgezia pleurală a fost utilizată cu succes pentru tratarea durerii după colecistectomie deschisă, fracturi costale, traumatism toracic, tumori hepatice. Se sugerează că terminologia utilizată exprimă cel mai corect tehnica, dacă se va numi analgezie pleurală şi nu intrapleurală sau interpleurală. Autorii studiului arată că injectarea a 20 ml bupivacaină 0,25% la şase ore asigură analgezie cu reducerea consumului de opioid şi deci cu reducerea efectelor secundare ale acestora (24).

După chirurgia laparoscopică, utilizarea blocului de mezosalpinx cu bupivacaină asigură o îmbunătăţire a antinocicepţiei postoperatorii, dar de scurtă durată. Utilizarea de AL intraperitoneal nu asigură o analgezie de calitate, existând riscul realizării unor concentraţii sanguine toxice (48).

Blocurile ganglionare simpatice

Ganglionul stelat

Reprezintă fuziunea primului ganglion simpatic toracic cu ganglionul cervical inferior; aflându-se situat pe partea laterală a corpului vertebral al verebrei C7.

Blocarea sa este utilă pentru combaterea durerii din distrofiile simpatice ale membrului superior. Blocarea poate fi utilă şi în cazul durerilor acute din herpes-zoster de la nivelul capului şi gâtului, dar şi pentru reducerea durerilor posttoracotomie prin întreruperea fibrelor senzoriale de la nivel pleural.

Riscurile sunt generate de posibila puncţionare a pleurei, dar mai ales de injectarea intravasculară (artera vertebrală şi carotida). Sunt posibile modificări cardiovasculare datorate pierderii tonusului cardio-accelerator, risc real dacă se realizează un bloc bilateral, ceea ce nu este indicat niciodată!

Se injectează o doză-test de 2 ml xilină 1% sau bupivacaina 0,25%, urmată de 8 ml din acelaşi AL. Instalarea blocului simpatic apare la 8 minute şi se manifestată prin prezenţa semnelor sindromului Horner.

Blocul de ganglion stelat se utilizează pentru diagnosticul şi tratamentul durerii, tulburări circulatorii, distrofie reflexă simpatică, cauzalgie, herpes-zoster. Blocul unilateral nu interferează doar căile durerii, ci determină şi blocarea căilor simpatice cu destinaţie pentru ventriculul stâng, dar parţial, pentru că filetele simpatice inervează regiuni diferite de la nivelul ventriculului stâng (69). Infiltrarea ganglionului stelat stâng induce perturbarea performanţelor ventriculului stâng la pacientul sănătos, prin reducerea funcţiei contractile a peretelui posterobazal cu inducerea asincroniei contracţiei şi prin prelungirea relaxării ventriculare. Debitul cardiac nu scade datorită mecanismelor compensatorii care intervin în organismul sănătos. În cazul unui cord insuficient, funcţia ventriculară depinde în mare măsură de tonusul simpatic, iar disfuncţiile preexistente fac cordul mai susceptibil la efectele adverse ale blocului simpatic.

Studiile experimentale la câinele cu insuficienţă cardiacă cronică la care se practică un bloc ganglionar la nivel stelat prezintă efecte regionale şi globale minore ca urmare a depleţiei miocardice de catecolamine şi a reducerii activităţii receptorilor adrenergici în insuficienţa cardiacă. Acest lucru sugerează existenţa marginii largi de siguranţă pentru acest tip de bloc. Totuşi, perturbarea relaxării ventriculului stâng apare după blocul de ganglion stelat. În funcţie de perturbarea de motilitate segmentară ventriculară şi de disfuncţia preexistentă, sunt posibile fenomene negative după blocul de ganglion stelat stâng (47).

Blocul de ganglion stelat trebuie iniţiat cât mai repede în cadrul tratamentului din sindromul dureros regional complex pentru a maximaliza eficacitatea. Realizarea sa după 32 de săptămâni nu mai ajută în cadrul acestui tratament (1).

Plexul celiac

Blocarea acestui plex aduce suplimentarea pentru anestezia intraabdominală când se utilizează blocul intercostal sau anestezia generală. Este mai util pentru blocarea neurolitică simpatică în cazul durerii din cancerul pancreatic, hepatic sau al altor organe din etajul abdominal superior.

Complicaţia de temut este dată de injectarea posibilă şi neremarcată imediat, în spaţiul subarahnoidian, de substanţă neurolitică ce determină paralizie. De aceea se recomandă localizarea acului prin examen radiologic. Administrarea corectă poate induce totuşi dureri mari, care să necesite administrarea de opioizi. Durerea poate fi redusă mult dacă soluţia

alcoolică este diluată 50% cu anestezic local, amestecând 25 ml alcool cu 25 ml anestezic local. Chiar în aceste condiţii se descrie iritaţia diafragmatică manifestată prin durere la nivelul umărului. Dispariţia durerii după bloc se întinde pe un interval de 2-6 luni de zile. Se poate repeta la nevoie.

Blocarea temporară se realizează cu xilină 0,75% sau bupivacaină 0,25% în cantitate de 25 ml.

Plexul lombar

Ca şi la gât, blocul simpatic se realizează prin infiltrarea unui singur ganglion, iar abordul este similar celui descris pentru blocul paravertebral. Indicaţiile sunt similare. Blocul la acest nivel mai poate fi utilizat în cazul arteriopatiilor severe care beneficiază şi de simpatectomia permanentă.

Complicaţia specifică, posibilă, este legată de blocarea simultană a rădăcinii nervoase somatice L2, care determină o „bandă" de anestezie localizată anterolateral inghinal.

Blocul este realizat cu aceleaşi substanţe care sunt utilizate pentru celelalte tipuri de blocuri.

Sistemul nervos simpatic joacă un rol important în menţinerea unor stări dureroase neuropatice. Blocul simpatic sau chiar simpatectomia chirurgicală pot fi benefice în cazuri ca: durerea membrului-fantomă, neuralgia postherpetică, distrofia reflexă simpatică, cauzalgia (sindroame regionale dureroase complexe I şi II). Se recomandă verificarea poziţiei acului, prin injectarea de substanţă de contrast înainte de a introduce anestezicul. Apoi trebuie verificată eficacitatea blocului simpatic. Creşterea temperaturii cutanate, reducerea durerii, anhidroza extremităţii distale, toate indică simpatectomia eficientă. Autorii susţin că monitorizarea temperaturii la nivelul degetului mare sau mic este de preferat datorită modificărilor mari de temperatură care apar, comparativ cu alte regiuni de la extremitatea distală. Modificări de 8-9 grade instalate în 35 de minute sunt tipice, diferenţa normală faţă de temperatura centrală fiind de 3 °C. Cu cât modificarea de temperatură este mai mare, cu atât efectul asupra alodiniei mecanice este mai mare (71).

Tratamentul afecţiunilor vasculare periferice este completat uneori fie printr-un bloc simpatic, fie prin perfuzie de prostaglandine (PG). Administrarea de prostaglandine în perfuzie venoasă (150 ng/kg/minut) sau intraarterial (10 ng/kg/minut) nu este lipsită de efecte secundare nedorite: greaţă, crampe abdominale, tahicardie, hipotensiune. Un studiu recent sugerează că administrarea de PG după un bloc simpatic necesită doze reduse, deci cu efecte secundare mai mici, dar şi cu rezultat vasodilatator mai bun (19).

Blocuri nervoase periferice

Blocul ilioinghinal

Anestezia prin blocarea rădăcinilor T12 şi L1, care asigură inervarea acestei regiuni, asigură inhibarea transmisiei nociceptive la nivelul peretelui abdominal inferior, pentru întregirea anesteziei realizate prin blocarea intercostală. Mai frecvent este utilizată pentru anestezie în cadrul operaţiilor de tratament al herniei inghinale. Pentru obţinerea unei anestezii mai întinse dacă este nevoie, se va injecta substanţa anestezică cu blocarea nervilor femural şi femurocutanat lateral. Dar această extindere de anestezie induce reducerea capacitaţii contractile a musculaturii membrului inferior cu scăderea posibilităţii de mişcare. Uneori există dezavantajul păstrării sensibilităţii la tracţiunea peritoneală, ceea ce necesită suplimentare cu opioizi pe cale intravenoasă. AL utilizat este xilină 1-2% sau bupivacaină 0,25-0,5%, 9 ml (41).

Dacă se utilizează ropivacaina pentru bloc ilioinghinal, suplimentar la anestezia generală pentru a obţine reducerea durerii postoperatorii, se poate utiliza AL în concentraţie de 0,5%.

Farmacocinetica unei concentraţii de 0,75% în doză de 0,25 ml/kg poate fi utilizată fără probleme. Pentru realizarea blocului menţionat fără anestezie generală, este nevoie de un volum mai mare de AL (78).

Blocul de nerv femural se realizează cu o concentraţie de 0,75%, bloc care nu poate fi efectuat cu concentraţii de 0,2-0,5%. Dar blocul de nerv femural poate întârzia mobilizarea şi prelungeşte spitalizarea, condiţii care nu sunt favorabile pentru chirurgia ambulatorie (19).

Blocul penian

Se utilizează anestezic local fără adrenalină, pentru prinderea nervului dorsal. Adeseori este nevoie de injectat anestezic local şi subcutanat pentru realizarea unui inel complet de anestezie.

La adult se injectează 6 ml AL – bupivacaină 0,25%. La copil, doza este de 0,5 ml/kg bupivacaină 0,25%.

Bloc de cordon spermatic

Utilizat pentru intervenţii la nivelul testiculului: spermatocel sau hidrocel, biopsie testiculară, vasectomie sau ablaţie de testicul. Pielea scrotală trebuie infiltrată separat la locul inciziei sau prin injectare periscrotală de partea operaţiei. Se utilizează: bupivacaină 0,5% sau xilină 2% fără adrenalină, într-o cantitate de 5 ml. Se poate reinjecta la nivelul cordonului (41).

Extremitatea inferioară

Indicaţia de anestezie pentru intervenţii chirurgicale cu această localizare este de anestezie regională, de conducere. Sunt situaţii care contraindică acest tip de anestezie din motive locale (infecţie sau refuzul pacientului). Se poate apela atunci la blocurile periferice. Se poate apela la blocul compartimentului psoas care nu este foarte uşor de realizat. În alte situaţii se poate utiliza blocul de nerv sciatic pe cale posterioară.

În funcţie de intervenţia planificată, se recurge la blocul de nerv femurocutanat lateral, nerv femural sau de obturator.

Blocul de plex lombar

Numit şi blocul „trei în unul" pentru că printr-o singură localizare, injectând o cantitate mare de anestezic, se încearcă prinderea nervului obturator, femurocutanat lateral şi femural. Din păcate, de foarte multe ori nervul obturator nu este prins în acest bloc. Este necesară o uşoară sedare din cauza dificultăţii de realizare a acestui tip de bloc.

S-a efectuat un studiu de rezonanţă magnetică care să precizeze modul de distribuţie a substanţei anestezice după un bloc „trei în unul". AL difuzează lateral, caudal şi uşor medial. Nu se întinde cefalic cu blocarea plexului lombar şi nici nu se întinde proximal la nivelul nervului obturator. Analgezia în regiunea senzorială a nervului obturator este urmarea difuziunii mediale a AL implicând ramura sa anterioară (40).

În cazul blocului de nerv femural, evaluarea blocului de nerv obturator poate fi realizată prin determinarea puterii de aducţie a coapsei (7).

În chirurgia ortopedică la copil, o alternativă foarte bună a blocului femural „trei în unul" este blocul compartimentului de fascie iliacă printr-un cateter care să asigure o

analgezie de calitate. Pentru durerea din regiunea inghinală şi partea antero-medială a genunchiului trebuie suplimentat cu un bloc nervos obturator şi femural. Nivelul plasmatic al anestezicului local prin utilizarea acestei tehnici nu atinge nivelurile toxice, deci este considerată ca o alternativă foarte bună (54).

Artroplastia totală de genunchi este urmată de dureri importante în perioada postoperatorie. Pentru aceste dureri se poate utiliza cu succes blocul femural „trei în unul". În clinică s-a observat că nervul obturator nu este blocat prin această tehnică şi că mai eficientă este administrarea anestezicului în teritoriul posterior al fasciei iliace. Autorii realizează acestă tehnică cu ajutorul unui cateter introdus sub fascia iliacă, utilizând bupivacaină 0,25%. Nivelurile plasmatice atinse sunt inferioare nivelului toxic după administrarea continuă şi de aceea autorii recomandă iniţial o doză mai mare de încărcare (peste 30 ml soluţie, apoi continuu 10 ml/oră, timp de 48 de ore). Rata de succes pentru inserţia cateterului la locul de elecţie este, după autori, doar de 40% (35).

Pentru blocul femural, asocierea de adrenalină la doza de ropivacaină utilizată nu creşte durata blocului; poate eventual ajută la detectarea injectării accidentale intravascular după prima injectare. Autorii administrează ropivacaină 20 ml 0,2%, trei bolusuri în prima zi, iar în următoarele 24 de ore administrează cinci bolusuri. Consumul mediu a fost de 3-4 ml/oră. Analgezia a fost excelentă pe parcursul a 48 de ore (76).

Durerea după artroplastia totală de genunchi este dificil de controlat; este severă la jumătate dintre pacienţi în repaus şi se exacerbează la mişcare prin spasm reflex al cvadricepsului. Utilizarea unei analgezii continue prin cateter la nivel femural în sistem PCA cu bolus de 5 ml bupivacaină 0,125%, clonidină 1 μg/ml şi sufentanil 0,1 μg/ml şi cu blocarea administrării timp de 30 minute, asigură o analgezie foarte bună fără a utiliza cantităţi mari de substanţă anestezică eliminând riscul toxic (65).

Pentru pacienţii cu traumatisme multiple (leziuni de femur şi de rotulă), perioada postoperatorie este grevată de dureri mari care pot fi tratate prin utilizarea blocurilor nervoase evitând utilizarea de opioizi administraţi sistemic. Este descrisă utilizarea unui cateter introdus la nivelul nervului femural cu administrarea continuă de xilină 1% – 0,1 ml/kg/oră, cu rezultate foarte bune. Autorii insistă asupra condiţiilor de asepsie şi antisepsie obligatorii unei astfel de tehnici (3).

Utilizarea sistemului tip PCA cu bolus de 10 ml bupivacaină 0,125% şi clonidină 1 μg/ml (cu blocarea administrării timp de 60 minute) prin cateter, pentru bloc femural după artroplastie totală de genunchi induce o analgezie excelentă cu un consum redus de anestezic, deci fără risc toxic. Autorii recomandă utilizarea acestei tehnici care le-a dat satisfacţie (64).

În cazul utilizării de catetere pentru obţinerea de blocuri nervoase de durată există riscul colonizării bacteriene. Complicaţiile sunt rare, după cum reiese din analiza făcută pe parcursul mai multor ani de autorii acestui studiu (14).

Blocul de fosa poplitee

Succesul acestei tehnici depinde de localizarea sciaticului aproape de bifurcarea sa în partea superioară a spaţiului popliteu. De multe ori este nevoie să se realizeze şi blocul ramului terminal safen care asigură inervarea porţiunii anteromediale a gambei şi a feţei dorsale a piciorului.

Pentru obţinerea anesteziei este nevoie să se injecteze o cantitate de 30-40 ml de soluţie anestezică.

Pentru blocul de nerv sciatic abordat pe cale anterioară, rotaţia piciorului facilitează găsirea nervului (72).

Blocul de nerv tibial, peronier comun şi safen

Se realizează în regiunea genunchiului fiind utilă în chirurgia gambei, piciorului sau pentru reducerea fracturilor gleznei. Se realizează cu xilină 1,5%, bupivacaină 0,375% cu adrenalină 1/200.000, utilizând pentru fiecare tip de bloc o altă cantitate de AL cuprinsă între 5 şi 15 ml (12).

Blocul la nivelul gleznei

Toţi nervii piciorului pot fi blocaţi la acest nivel, producând cea mai mică imobilizare a extremităţii inferioare, dar este nevoie de blocat cel puţin cinci filete nervoase separate. Cantitatea de anestezic injectată variază între 5 şi 10 ml pentru fiecare filet. Trebuie evitată înţeparea filetelor şi injectarea substanţei în nerv.

Se utilizează xilină 1,5% sau 2%, bupivacaină 0,25%, la care se poate adăuga adrenalină în doza cunoscută (12).

Bibliografie

1. Ackerman, W.E., Munir, M.A., Ahmad, M. *et al.* – „Efficacy of stellate ganglion blockade as a function of onset of symptoms", Presented at the International Anesthesia Research Society, 76th Clinical and Scientific Congress S-235, San Diego CA, 2002.
2. Barnes, P.J., Belvisi, M.G., Rogers, D.F. – „Modulation of neurogenic inflammation: novel approches to inflammatory disease", *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, 11, pp. 185-189.
3. Barthelet, Y., Morau, D., Nouvellon, E., Chardon, P. – „Evaluation of the feasibility of regional analgesia by femoral catheter in an intensive care unit", Abstract S498 at International Anesthesia Research Society, 74th Clinical and Scientific Congress, Honolulu, march 2000.
4. Bernard, J.-M., Macaire, P. – „Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block", *Anesthesiology*, 1997, 87, pp. 277-284.
5. Borgeat, A., Kalberer, F., Jacob, H. *et al.* – „Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine 0,2% *versus* bupivacaine 0,15% after major open shoulder surgery: the effects on hand mator function", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 218-223.
6. Borgeat, A., Perschak, H. – „Comparison of patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine and patient-controlled intravenous analgesia with nicomorphine on respiratory function", Abstract S500 at International Anesthesia Research Society, 74th Clinical and Scientific Congress, Honolulu, march 2000.
7. Bouaziz, H., Vial, F., Jochum, D. *et al.* – „An evaluation of the cutaneous distribution after obturator nerve block", *Anesth. Analg.*, 2002, 94, pp. 445-449.
8. Brahma, A.K., Pemberton, C.J., Ayeko, M., Morgan, L.H. – „Single medial injection peribulbar anaesthesia using prilocaine", *Anaesthesia*, 1994, 49, pp. 1003-1005.
9. Brown, A., Parker, G.D. – „The use of a «reverse» axis (axillary-interscalene) block in a patient presenting with fractures of the left shoulder and elbow", *Anesth. Analg.*, 2001, 93, pp. 1618-1620.
10. Carles, M., Pulcini, A., Macchi, Ph. *et al.* – „An evaluation of the brachial plexus block at the humeral canal using a neurostimulator (1417patients): the efficacy, safety and predictive criteria of failure", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 194-198.
11. Casati, A., Fanelli, G., Cedrati, V. *et al.* – „Pulmanary function changes after interscalene brachial plexus anesthesia with 0,5% and 0,75% ropivacaine: a double-blinded comparison with 2% mepivacaine", *Anesth. Analg.*, 1999, 88, pp. 587-592.
12. Costandache, Fl., Berteanu, C. – „Anestezia regională", in I. Acalovschi (ed.), *Anestezie clinică*, Clusium, 2001.
13. Culebras, X., Van Gessel, Hoffmeyer, P., Gamulin, Z. – „Clonidine combined with a long acting local anesthetic does not prolong postoperative analgesia after brachial plexus block but does induce hemodinamic changes", *Anesth. Analg.*, 2001, 92, pp. 199-204.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

ANALGEZIA INDUSĂ DE STRES

Ioan Haulică, Ostin C. Mungiu,
Dunărea G. Ionescu

13.1. Date introductive

În cei aproape 70 de ani care au trecut de la descoperirea stresului ca fenomen biologic de solicitare şi răspuns nespecific la agresiuni fizice, chimice sau biologice s-au adus numeroase completări şi întregiri la reacţiile neuro-endocrino-metabolice ale sindromului general de adaptare descris de Selye (1936) şi denumit „reacţie oscilantă postagresivă" de către Laborit (1955).

Mai întâi s-a stabilit că, în afara activării complexului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenal secretor de CRF-ACTH şi hormoni glucocorticoizi, pe de o parte, şi a sistemului simpatico-adrenal catecolaminergic, pe de altă parte, suprasolicitările stresante, inclusiv cele nociceptive, determină o gamă variată de alte dezechilibre neuro-endocrine centrale şi periferice. Printre acestea figurează descărcările hormonale adaptative de ACTH, ADH, tireotrop, somatotrop, prolactină, oxitocină, glucagon, gonadotrofine, hormoni gonadali, tiroidieni etc.

O atenţie deosebită s-a acordat în ultimele decenii sistemului endocrin difuz (paracrin sau APUD) eliberator de hormoni locali începând cu neuropeptidele opioide (enkefaline, endorfine, dinorfine) şi substanţele algogene (histamină, serotonină, substanţă P, bradikinină) şi sfârşind cu peptidele vasoactive (endoteline, sistemul renină-angiotensină, kinine plasmatice) şi factorii autacoizi lipidici (prostaglandine, prostacicline şi leucotriene).

S-a precizat, de asemenea, că atât mediatorii chimici, cât şi substanţele hormonale acţionează la nivelul diverselor ţesuturi şi organe prin intermediul receptorilor membranari, citozolici sau nucleari, determinând răspunsuri celulare specifice cu participarea mesagerilor secunzi intracelulari de tipul nucleotidelor ciclice (cAMP, cGMP) sau al derivaţilor de inozitolfosfat (IP_3 şi DAG) eliberatori de Ca^{++} şi activatori de proteinkinaze.

Totodată, s-a constatat că sensul şi intensitatea reacţiilor celulare şi tisulare depind nu numai de natura, agresivitatea şi durata solicitării stresante, ci şi de starea funcţională a organismului stresat. Descărcările neuro-endocrino-metabolice rezultate pot genera reacţii adaptative normale, de apărare şi creştere a rezistenţei organismelor la stres (eustres) sau dezechilibre biochimice generatoare de alterări structurale şi funcţionale patologice (distres) de diferite grade.

Numărul imens de date din literatură privind implicaţiile normale şi patologice ale stresului acut şi cronic de diferite cauze a realizat o adevărată masă critică de acumulări

cognitive şi aplicative care au pus bazele unor noi concepte şi orientări în medicină. Dintre acestea fac parte atât conceptul bolilor induse de stres, cât şi terapia nespecifică prin biofeedback, training autogen, electrostimulare, relaxare progresivă sau tratament psihobiologic (autosugestie, psihoterapie) ca modalităţi de valorificare a cunoştinţelor teoretice şi practice acumulate până în prezent. Un interes crescând prezintă în ultimul timp analgezia de stres, ca fenomen de adaptare protectivă.

După cum se ştie, reacţiile adaptative pot fi directe sau încrucişate, realizând în ambele cazuri restabilirea şi normalizarea echilibrelor homeostazice, dublate adeseori de fenomene compensatoare ulterioare, cu multiplu răsunet benefic. Ca exemple pot fi date atât modificările hormonodependente ale sensibilităţii nociceptive din timpul sarcinii şi parturiţiei, cât şi efectele benefice ale stresului de efort repetat sau ale hipoxiei intermitente, bine cunoscute modalităţi de creştere a rezistenţei organismului şi, totodată, de protejare a acestuia contra acţiunilor nocive ale diverselor agresiuni stresante. Tipic este cazul atât al pacienţilor cu leziuni deschise acute, care, în proporţie de aproximativ 40%, declară că nu au perceput durerea în timpul accidentului, cât şi al celor ce beneficiază de efectele antinociceptive ale administrării de substanţe placebo în locul analgeticelor clasice. Din această ultimă categorie de reacţii de adaptare protectivă face parte şi analgezia indusă de stres. Aceasta prezintă anumite particularităţi fizio-farmacologice, ale căror baze neuroumorale vor fi prezentate succint în continuare.

13.2. Date experimentale privind analgezia de stres

Ca fenomen biologic de reducere a sensibilităţii nociceptive la animale neanesteziate supuse la agresiuni stresante, analgezia de stres a fost semnalată la şobolani în 1976 de către Akil *et al.* şi confirmată în anii următori de Hayes *et al.* (1978). Creşterea pragului dureros, produsă de stimularea electrică a labei şobolanului fiind inhibată de naloxon, a fost pusă iniţial pe seama eliberării de peptide opioide cerebrale. Dovezi experimentale în acest sens au fost aduse de numeroşi alţi autori (Madden *et al.*, 1977 ; Chance *et al.*, 1978 ; Lewis *et al.*, 1980), precizând că eliberarea peptidelor opioide se realizează prin mecanisme reflexe centrale numai în condiţii nervoase conştiente (Iensen şi Smith, 1981).

Ulterior, fenomenul a fost reprodus şi pe alte modele experimentale, constatându-se că problema bazelor neuroumorale ale analgeziei de stres este mult mai complexă. Utilizând stresul produs de expunerea în apă rece sau de imobilizare forţată a şobolanilor, Bodnar *et al.* (1980-1982) au întreprins ample cercetări asupra factorilor nervoşi şi hormonali implicaţi în realizarea analgeziei induse de stres. Autorii citaţi mai sus au constatat că atât neurotransmiterea monoaminergică, cât şi cea colinergică sunt implicate în creşterea pragului la durerea produsă de agresiunile stresante. La rândul lor, cercetările asupra bazelor neuroanatomice supraspinale ale durerii au evidenţiat participarea matricei polineuronale cortico-subcorticale şi a căilor descendente mezencefalo-ponto-bulbare serotoninergice şi noradrenergice la modularea transmiterii nociceptive medulare. Distrugerea neuronilor respectivi cu neurotoxine sau prin leziuni electrolitice reduce substanţial efectele analgezice ale administrării sistemice de opiaţi (Terman *et al.*, 1984). Aplicarea directă de serotonină sau noradrenalină la nivelul cornului posterior al măduvei spinării provoacă, din contra, analgezie (Jessell şi Kelly, 1991). Efecte similare de potenţare a analgeziei de stres determină acetilcolina şi drogurile colinomimetice, inhibate de atropină şi scopolamină (Sperber *et al.*,

1986). Astfel, s-a stabilit că analgezia indusă de stres se realizează prin mecanisme complexe atât opioide, cât şi neopioide.

Factorii genetici, vârsta şi sexul influenţează de asemenea mecanismele neurochimice ale analgeziei induse de stres. Masculii, în general, prezintă un prag nociceptiv mai ridicat decât femelele; ambele sexe îşi modifică însă substanţial sensibilitatea nociceptivă în perioada reproducerii (Kavaliers şi Galea, 1995).

13.2.1. Rolul peptidelor opioide endogene

Numeroase dovezi fizio-farmacologice au demonstrat, pe diferite modele experimentale, participarea peptidelor opioide endogene (endomorfine) la producerea analgeziei de stres.

Pe plan **fiziologic**, s-a precizat că analgezia rezultată are la bază mecanisme neuro--hormonale complexe predominant centrale. Stimulând reflex complexul hipotalamo-hipofizar, majoritatea factorilor stresanţi provoacă eliberare nu numai de ACTH, ci şi de beta-endorfină rezultată din clivarea precursorului adenohipofizar comun denumit pro-opiomelanocortină.

Şoarecii transgenici cu gena pro-opiomelanocortinei mutantă, fiind incapabili să elibereze beta-endorfină, nu prezintă analgezie opioidă de stres (Rubinstein *et al.*, 1996). La rândul său, distrugerea prin electroliză a nucleului paraventricular din hipotalamusul anterior determină reducerea semnificativă a analgeziei produse de stresul de expunere a şobolanilor în apă rece (Truesdell şi Bodnar, 1987).

Pe de altă parte, hipocampul, structurile periapeductale şi căile neuronale descendente plecate din mezencefal spre nucleii rafeului din formaţia reticulată ponto-bulbară, nucleul spinal al trigemenului şi substanţa gelatinoasă din coarnele posterioare ale măduvei spinării eliberează sub influenţa agresiunilor stresante cantităţi mai mari de enkefaline şi dinorfine. În timp ce conţinutul hipotalamusului şi mezencefalului în beta-endorfină şi dinorfine scade în timpul stresului ca urmare a eliberării lor crescute, microinjectarea anticorpilor antibeta--endorfină atenuează antinocicepţia produsă de electroacupunctură (Xie *et al.*, 1983).

La pacienţii cu sindrom dureros cronic s-a constatat creşterea beta-endorfinei în LCR (Knorring *et al.*, 1978), iar stresul chirurgical la om este însoţit de valori crescute atât ale ACTH, cât şi ale beta-endorfinei plasmatice (Dubois *et al.*, 1981).

Găsindu-se nu numai în ţesutul nervos, ci şi în LCR şi sânge, beta-endorfina şi enkefalinele îndeplinesc funcţii multiple atât antinociceptive cerebro-spinale, cât şi de hormoni circulanţi modulatori ai unor manifestări senzoriale, psihoafective şi comportamentale.

Acţionând asupra receptorilor membranari μ, δ şi k, beta-endorfina, enkefalinele şi dinorfinele eliberate în exces provoacă inhibarea sau modularea în sens inhibitor a transmiterii sinaptice nociceptive atât la nivelul matricei polineuronale centrale (neuromatrixului), cât şi în sens descendent până la nivelul cornului posterior medular. Ca factori umorali antistres şi antinociceptivi, beta-endorfina şi dinorfinele intervin mai ales la nivel hipocampic, mezencefalic şi periapeductal, în timp ce enkefalinele îşi extind proprietăţile inhibitoare asupra căilor descendente cerebro-spinale, contribuind la realizarea controlului inhibitor de poartă. Astfel, peptidele opioide endogene participă cu rol determinant la realizarea analgeziei induse de anumite forme de stres.

Pe plan **farmacologic**, s-a constatat că analgezia de stres potenţează proprietăţile antialgice ale morfinei, iar naloxonul şi naltrexonul inhibă efectele analgezice ale ambilor factori antinociceptivi (Chesher şi Chau, 1977). La rândul său, dexametazona blochează eliberarea nu numai de ACTH şi cortizol, ci şi de beta-endorfină (French *et al.*, 1978).

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea i.c.v. a unor analogi structurali (DAGO şi DADLE) ai celor două enkefaline la şobolanii supuşi stresului de contenţie a determinat efecte analgezice şi termice mai puternice decât la lotul martor (Appelbaum şi Holtzman, 1986). Inhibarea enkefalinazei intensifică, de asemenea, efectele analgezice de stres mai mult la şoarecii masculi decât la femele (Kavaliers şi Lunes, 1993).

Expunerea şoarecilor la un câmp magnetic rotator de joasă frecvenţă (0,5 Hz) timp de 30 min. reduce semnificativ atât activarea indusă de stres a sistemului opioid endogen, cât şi consecinţele comportamentale ale acestora (Kavaliers şi Ossenkapp, 1986). Ambele efecte sunt modulate de lumină.

Spre deosebire de endorfine şi enkefaline, dinorfinele sunt implicate numai în anumite forme de stres. În stresul emoţional, de exemplu, peptida hipotalamică rezultată din degradarea locală a acestora este scăzută la şobolan, deşi efectele analgezice naloxon-reversibile sunt evidente (Przewlocki *et al.*, 1990). În aceleaşi sens pledează experienţele efectuate cu un blocant al receptorilor opioizi k specifici dinorfinelor, care antagonizează analgezia indusă de stresul emoţional fără a afecta efectele analgezice ale stimulării electrice şi efortului fizic (Takahashi *et al.*, 1990). Activarea indusă de stres a sistemului nervos simpatic este atenuată de agonistul receptorului opioid δ-deltorfin la oamenii sănătoşi (Uberti *et al.*, 1993).

13.2.2. Rolul componentei neopioide

În afara peptidelor opioide, numeroase alte substanţe biologic active participă la modularea sensibilităţii nociceptive şi realizarea analgeziei induse de stres. Dintre acestea fac parte peptidele hormonale şi tisulare neopioide, monoaminele adrenergice, serotoninergice, histaminergice, precum şi mediaţia chimică colinergică, purinergică, aminoacidergică şi intrinergică, sistemul renină-angiotensină cerebral, derivaţii eicosanoizi şi alţi hormoni locali.

Mai bine studiaţi până în prezent sunt factorii hormonali circulanţi şi locali. Lariviere şi Melzack (2000) au adus noi dovezi experimentale în favoarea efectelor analgezice ale CRF hipotalamic cu rol posibil în analgezia de stres şi combaterea durerilor de lungă durată.

La rândul lor, Filaretov *et al.* (1996), studiind rolul hormonilor produşi de complexul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal asupra analgeziei de stres şi corticoizilor din sânge, au constatat că implantarea dexametazonei deasupra nucleului paraventricular hipotalamic este urmată de reducerea reacţiilor antinociceptive. Întrucât naloxonul nu a influenţat efectul antialgic şi nici concentraţia crescută a corticosteroizilor sanguini produşi de stimularea electrică a labei de şobolan, autorii concluzionează că analgezia rezultată este corticosteroid--dependentă. Enkefalinele secretate de medulosuprarenală nu par să aibă o contribuţie semnificativă, întrucât medulectomia nu afectează răspunsul analgezic.

În afară de ACTH, ca principal hormon adenohipofizar, producător de reacţii stresante, arginin-vasopresina (AVP) deţine un rol important în modularea analgeziei de stres. După Kjaer *et al.* (1993), AVP creşte eliberarea de ACTH şi beta-endorfină indusă de histamină sau/şi stresul de contenţie. Gonadotrofinele hipofizare, prolactina şi mai ales hormonii gonadali modulează, de asemenea, sensibilitatea nociceptivă, determinând creşterea semnificativă a pragului algogen în timpul actului sexual şi al travaliului.

De precizat că gradul de participare a componentei opioide la realizarea analgeziei de stres depinde de tipul, durata şi intensitatea factorului stresant. În stresul de înot, de exemplu, componenta opioidă predomină numai în cazul efortului moderat. În efortul sever predomină, dimpotrivă, componenta neopioidă (Mogil *et al.*, 1996). Concentraţiile mari de glutamat şi substanţă P ca neurotransmiţători dominanţi ai durerii intense pot distruge

Scanned with OKEN Scanner

celulele nervoase de la nivelul căilor nociceptive, favorizând instalarea unor procese de apoptoză sau necroză neuronală (Zieglgansberger, 1999). În cazul efectelor neurotoxice ale glutamatului, acestea se realizează prin supraîncărcarea neuronală cu calciu prin intermediul receptorilor NMDA. În astfel de cazuri, terapia opioidă preventivă este eficientă ca urmare a frânării influxului dăunător de calciu şi a reprimării expresiei genei transcripţionale c-fos.

Dintre hormonii locali, serotonina (5-HT) potenţează analgezia de stres prin mecanism predominant spinal. Inhibarea biosintezei sale cu para-clorfenilalanină blochează efectele analgezice ale stresului de imobilizare forţată la şobolani (Korzeniewska şi Plaznik, 1995).

Proprietăţile analgezice ale serotoninei se produc cu participarea atât a receptorilor 5-HT_1 spinali, cât şi a celor 5-HT_2 supraspinali (Kiefel *et al.*, 1989).

Produsul de metabolizare a serotoninei de la nivelul glandei pineale, denumit melatonină, posedă proprietăţi neurosedative, conferind glandei respective rol de organ tranchilizant (Romin, 1978) şi antistres, inclusiv antinociceptiv (Miline, 1980). Pe această dublă cale, melatonina potenţează analgezia de stres.

Proprietăţi similare exercită sistemul renină-angiotensină cerebral. La scurt timp după ce Stine *et al.* (1980) au semnalat modularea efectelor analgezice ale captoprilului, s-au adus dovezi experimentale în favoarea alungirii timpului de latenţă la stimulii termoalgezici după administrare i.c.v. de renină şi angiotensină II la şobolan (Haulică *et al.*, 1982). Alungirea timpului de latenţă de către stresul de imobilizare forţată a şobolanilor a apărut potenţată de către angiotensină, fenomen semnificativ atenuat de saralazină şi naloxon (Haulică *et al.*, 1986). Pe această bază s-a presupus participarea sistemului renină-angiotensină cerebral la modularea analgeziei de stres prin mecanismul indirect al eliberării de peptide opioide.

Confirmând rezultatele acestor cercetări, Irvine şi White (1997) le extind, evidenţiindu-le şi la şobolani cu hipertensiune arterială spontană, iar Raghavendra *et al.* (1999) precizează că potenţarea analgeziei de stres de către angiotensină se realizează prin intermediul receptorilor AT_1, întrucât este blocată de antagonistul acestora, losartan. Constatând atenuarea efectelor antinociceptive ale angiotensinei II de către PD123319, Georgieva şi Georgiev (1999) admit implicarea şi a receptorilor AT_2 la producerea efectelor respective.

Adenozina, ca derivat purinic, rezultat din metabolizarea nucleotidelor, activând receptorii A_2 şi biosinteza de AMP ciclic, creşte analgezia de stres la şoarece prin mecanism predominent central (Zarrindast *et al.*, 1993). Efecte antinociceptive similare exercită analogii structurali ai adenozinei (NECA, PIA) şi chiar ATP prin mecanismul indirect al degradării sale în AMP şi adenozină (Nakao *et al.*, 1996).

La rândul său, acetilcolina şi sistemul colinergic cerebral sunt esenţiale pentru realizarea analgeziei de stres. Efectul analgezic produs de colinomimetice, realizat prin intermediul receptorilor muscarinici, este inhibat de atropină şi scopolamină (Xie *et al.*, 1993).

Acidul gama-aminobutiric (GABA) potenţează, de asemenea, reacţiile neurochimice inductoare de analgezie. Blocarea receptorilor GABA-A spinali cu picrotoxină sau bicuculină diminuează răspunsul antinociceptiv al stresului produs de expunerea şi menţinerea şobolanilor în apă rece (Holmes *et al.*, 1995).

O participare posibilă a căii L-arginină-oxid nitric (NO) în modularea analgeziei de stres a fost sugerată de scăderea argininei plasmatice, ca precursor al NO, în stresul de imobilizare forţată (Milakofski *et al.*, 1993). Administrarea i.p. de arginină a determinat creşterea conţinutului în NO al creierului de şobolan supus stresului de contenţie şi de imobilizare forţată, dublată de reducerea de scurtă durată a timpului de latenţă la stimulii termoalgezici aplicaţi pe coada animalului de experienţă (*tail-flick test*). La şobolanii pretrataţi cu L-NAME ca blocant specific al biosintezei de NO de către nitroxid sintetază s-a constatat creşterea timpului de latenţă şi potenţare semnificativă a analgeziei produse de stresul acut de

imobilizare (Haulică *et al.*, 1995). Rezultatele obţinute pledează în favoarea rolului modulator al NO în sensibilitatea termoalgezică şi analgezia de stres şi sugerează totodată posibilitatea reducerii percepţiei nociceptive cu ajutorul inhibitorilor biosintezei de NO. Întrucât L-arginina face oficiul de precursor fiziologic nu numai al NO, ci şi al agmatinei, ca produs de decarboxilare al acesteia, s-au studiat de curând implicaţiile sale în nocicepţie, constatându-se potenţarea analgeziei morfinice la şoarece (Kolesnikov şi Pasternak, 1996). Recent, Tuluc *et al.* (2001) au constatat că agmatina previne la şoarece atât analgezia indusă de stres, cât şi potenţarea acesteia de către L-NAME prin mecanisme ce urmează a fi precizate în cercetări ulterioare.

Din datele succint prezentate rezultă că analgezia de stres, ca fenomen de apărare adaptativă contra agresiunilor nociceptive, se realizează multifactorial cu participare opioidă şi neopioidă predominant centrală.

Bibliografie

1. Akil, H., Madden, J., Patrick, R.L., Barchas, J.D. – „Stres-induced increase in endogenous opiate peptides : concurrent analgezia and its partial reversal by naloxone", in H.W. Kosterlitz (ed.), *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, Elsevier, Amsterdam, 1976, pp. 63-70.
2. Appelbaum, B.D., Holtzman, S.G. – „Stres-induced changes in the analgesic and thermic effects of opioid peptides in the rat", *Brain Res.*, 1986, 377, pp. 330-336.
3. Bodnar, R.J., Kelly, D.D., Brutus, M., Glusman, M. – „Stres-induced analgezia : Neural and hormonal determinants", *Neurosci. Biobehav. Res.*, 1980, 4, pp. 87-100.
4. Bodnar, R.J., Sharpless, N.S., Koodwer, J.H., Pategal, M., Barr, G.A. – „Analgezia responses folowing adrenal demodulation and peripheral chatecolamine depletion", *Physiol. Behav.*, 1982, 29, pp. 1105-1109.
5. Chance, W.T., White, A.C., Krynock, G.M., Rosecraus, J.A. – „Conditioned fear-induced antinociception and descreased binding of (^{3}H) Leu-enkephalin to rat brain", *Brain Res.*, 1978, 141, pp. 371-374.
6. Cheshe, G.B., Chan, B. – „Foot shock induced analgesia in mice : its reversal by naloxone and cross tolerance with morphine", *Life. Sci.*, 1977, 21, pp. 1569-1574.
7. Dubois, M., Pickar, D., Cohen, M., Roth, Y., Mc Namara, T., Bunney, E.E. – „Surgical stres in humans is accompanied by an increase in beta-endorphin immunoreactivity", *Life Sci.*, 1981, 29, pp. 1249-1253.
8. Filaretov, A.A., Bogdanov, A.I., Yarushkina, N.I. – „Stres-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adreno-cortical system", *Neurosci. Behav. Physiol.*, 1996, 26 (6), pp. 572-578.
9. Frenck, E.D., Bloom, F.E., Rivier, C., Guillemin, R., Rossier, J. – „Morphine of stres-induced increases of plasma beta-endorphine and prolactine are prevented by dexa-methasone pretreatment", *Soc. Neurosci.*, 1978, abstr. 4, p. 1285.
10. Georgieva, D., Georgiev, V. – „The role of ang. II and of its receptor subtypes in the acetic acid-induced abdominal constriction test", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1999, 62 (2), pp. 229-232.
11. Haulică, I., Neamţu, C., Stratone, A., Petrescu, G., Brănişteanu, D., Roşca, V., Slătineanu, S. – *Pain*, 1986, 27, pp. 237-245.
12. Haulică, I., Neamţu, G., Dorneanu, V., Tiţu, G., Spac, A. – „Possible involvement of the arginine-nitric oxide pathway in the modulation of stres-microanalgesia", *Functional Neurology*, 1995, 10 (4-5), pp. 169-173.
13. Haulică, I., Petrescu, G., Stratone, A., Brănişteanu, D., Roşca, V., Neamţu, C., Slătineanu, S., Ionescu, D.G. – „Possible functions of brain renin", *Exp. Brain Res.*, 1982, suppl. 4, pp. 335-352.

CAPITOLUL 14

DUREREA LA COPIL

Stela Goţia, Georgiana Russu

14.1. Generalităţi privind durerea la copil

14.1.1. Introducere

International Association for Study of Pain (IASP) defineşte durerea ca fiind o experienţă senzorială şi emoţională neplăcută, asociată unei leziuni tisulare, actuală sau potenţială, sau care este descrisă ca atare ; astfel, durerea este întotdeauna subiectivă, învăţată din experienţele unor traume din prima etapă a vieţii. Dovezile experimentale şi clinice acumulate sugerează că percepţia durerii este o calitate moştenită care apare precoce în dezvoltare şi serveşte ca un sistem de semnalizare a leziunilor tisulare. Acesta constă în răspunsuri comportamentale şi fiziologice care devin indicatori fideli pentru durere (agitaţia, teama, anxietatea, ţipătul etc.) (3). În primele etape ale vieţii, recunoaşterea durerii întâmpină dificultăţi prin interferenţa altor stimuli cu exprimare clinică similară. Pornind de la aceste aspecte general valabile ale definiţiei sugerate de IASP, pediatrul începe un demers absolut particular în diagnosticul, evaluarea şi tratamentul durerii la copil.

Studiul durerii la vârste foarte mici are o importanţă deosebită, deoarece durerea este o cauză semnificativă de morbiditate şi poate creşte riscul de mortalitate. Anand semnalează mai multe complicaţii postoperatorii la nou-născuţii supuşi chirurgiei cardiace, care au primit doze mai mici de anestezic. La această categorie de copii, durerea netratată a prelungit spitalizarea şi convalescenţa (4).

14.1.2. Ontogeneza şi neurofiziologia durerii la copil

Sistemul anatomofuncţional al durerii este prezent şi funcţionează din săptămânile 26-28 de sarcină (26). Structurile centrale şi periferice necesare nocicepţiei sunt funcţionale şi prezente precoce, între primul şi al doilea trimestru de sarcină. Maturaţia funcţională a cortexului cerebral fetal a fost demonstrată prin (30) :

- EEG – potenţiale corticale de fond şi evocate
- Măsurarea consumului de glucoză – consum maxim în aria senzorială a creierului
- Determinarea reglării corticale a perioadelor de somn şi trezire începând cu a 28-a săptămână de sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere anatomic, până în prezent au fost relevate câteva importante corelaţii temporale cu etapele dezvoltării ontogenetice:

- apariţia receptorilor nociceptivi cutanaţi este localizată în jurul vârstei de 35 de zile, iar desăvârşirea lor anatomică apare spre 20 de săptămâni;
- sinapsele intramedulare se dezvoltă, progresiv, între 6 şi 30 de săptămâni;
- neurotransmiţătorii îşi fac apariţia până la 30 de săptămâni;
- dezvoltarea talamo-corticală se desăvârşeşte la 20-24 de săptămâni, iar joncţiunile talamo-corticale se stabilesc în jurul vârstei de 26 de săptămâni.

Axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian este bine dezvoltat la naştere, funcţionând de la 28 săptămâni de sarcină, iar răspunsurile prin eliberare de catecolamine şi cortizon sunt deja mature.

Suportul anatomic al durerii este dublat de sistemul metabolic:

- substanţa P apare în jurul vârstei de 12-16 săptămâni;
- sistemul endorfinic începe să se dezvolte, în paralel, spre 15 săptămâni;
- encefalinele sunt cele care apar ultimele, intervenind modulator în jurul vârstei de 4 luni postnatal.

Există unele diferenţe între sugar şi adult privind nocicepţia. Astfel, la nou-născut, durerea se transmite iniţial de-a lungul fibrelor C (mici, nemielinizate, cu conducere lentă) şi mai puţin prin fibrele A-delta (mari, mielinizate, cu conducere rapidă); transmiterea semnalului dureros este mai puţin precisă în măduva spinării şi lipseşte sistemul neurotransmiţătorilor inhibitori descendenţi. În consecinţă, sugarul mic poate percepe durerea mai intens decât copilul mare şi adult, datorită imaturităţii mecanismelor descendente de control, ceea ce determină scăderea abilităţii de modulare a durerii (27).

Integrarea superioară a senzaţiilor dureroase este reevaluată de preocupările psihologice asupra ontogeniei comportamentale (52, 63). Teoria dezvoltării cognitive este deosebit de utilă în evaluarea răsunetului intrapsihic al durerii la copil, precum şi al lumii, în general. Astfel, Piaget şi Inhelder (1973) relevă 3 stadii majore în parcursul ontogenic psihologic:

- ➢ **stadiul senzorio-motor (0-2 ani)** – când activitatea cognitivă constă în acţiuni senzoriale şi motorii care devin secvenţe comportamentale ce formează baza structurii şi funcţionalităţii intelectuale ulterioare;
- ➢ **stadiul operaţiunilor concrete (2-11 ani)**, cuprinzând mai multe perioade:
  - perioada micii copilării (2-6 ani) (perioada preoperaţională) – când se produce o dezvoltare cognitivă şi lingvistică rapidă; sunt utilizaţi substituenţi simbolici şi imagini pentru descrierea evenimentelor sau a obiectelor; copilul nu poate rezolva probleme de autoapărare şi prezintă o înţelegere slabă a relaţiilor cauză-efect;
  - perioada mijlocie a copilăriei (7-11 ani) (perioada operaţională propriu-zisă) – când gândirea devine logică, reversibilă, cu proiectări în viitor; copilul devine capabil de a rezolva probleme de autoapărare;
- ➢ **stadiul operaţiunilor formale (11-15 ani)** – când intervine gândirea abstractă, ipotetică; copilul poate rezolva o problemă în mai multe feluri, privind-o din perspective diferite, gândeşte deductiv, operează nu numai cu lucruri, dar şi cu idei (68).

Teoriile neo-piagetiene încearcă abordări noi ale problemelor legate de răsunetul psihologic al durerii, astfel încât există o diversitate şi o fragmentare a conceptelor actuale de psihologie a dezvoltării (20, 49).

Astfel, în urma evaluărilor globale, persistă încă neclarităţi asupra faptului dacă fătul simte durerea. Este clar însă că nou-născutul exprimă durerea prin manifestări comportamentale;

Scanned with OKEN Scanner

copilul de 2-3 ani elaborează acuze verbale, cel de 4-6 ani sesizează intensitatea durerii şi variaţiile ei, iar la 6-8 ani apare vocabularul descriptiv, pe care copilul îl poate utiliza în comunicarea suferinţei.

Prima durere este o experienţă care se imprimă – durerea este „învăţată, memorată" şi are efecte profunde pentru percepţia şi răspunsurile ulterioare la durere. Sugarii la care s-a practicat circumcizie fără anestezie, ca şi cei care au trecut prin experienţa unei reanimări neonatale răspund violent la manevre dureroase ulterioare, inclusiv în perioada de preşcolar (82). Aceste date sunt demonstrate şi experimental: animalele supuse durerii şi stresului în perioada neonatală prezintă ulterior reducerea pragului pentru durere, scăderea curbei ponderale, scăderea abilităţii de adaptare şi creşterea preferinţei pentru alcool.

14.1.3. Elemente de fiziopatologia durerii la copil

Ca şi la adult, durerea are efecte negative fiziologice, metabolice şi comportamentale, incluzând creşterea secreţiei de catecolamine, glucagon şi corticosteroizi, care se reflectă clinic prin modificări cardiovasculare şi respiratorii. Statusul catabolic indus de durerea acută poate fi mai dăunător pentru sugar şi copilul mic decât pentru adult, deoarece aceştia au ritm metabolic mai mare şi rezerve nutriţionale mai reduse.

Durerea determină anorexie, deci reducerea aportului nutriţional şi întârzierea vindecării, scăderea motilităţii, tulburări ale somnului, iritabilitate şi întârzierea dezvoltării. Răspunsul umoral la stres poate induce modificări ale nivelului altor hormoni, metaboliţi şi alţi markeri, incluzând aldosteronul, STH, hormonii tiroidieni, ADH, endorfine, proteine de fază acută şi AMP ciclic. Principalele lor efecte sunt (84):

- circulaţie hiperdinamică, ischemie regională selectivă şi creşterea travaliului cardiac;
- dezechilibru hidroelectrolitic, retenţie hidrosalină şi pierderea potasiului;
- creşterea permeabilităţii vasculare la proteinele plasmatice care, împreună cu relativa supraîncărcare lichidiană, afectează schimbul gazos la nivelul membranei alveolo-capilare şi performanţa altor organe (ficat, cord, rinichi);
- activarea coagulării şi inhibiţia fibrinolizei;
- hiperglicemie şi accentuarea catabolismului, determinând negativarea balanţei azotate şi scăderea rezervelor lipidice;
- creşterea necesarului de oxigen datorită creşterii ratei metabolice bazale, a frecvenţei respiratorii şi cardiace;
- scăderea masei corporale;
- imunodepresie.

În funcţie de intensitate şi durată, se produc complicaţii ca: ulcerul de stres, complicaţii tromboembolice.

14.1.4. Tipuri patogenetice şi evolutive de durere la copil

La copil au fost identificate şi studiate mai multe tipuri patogenice de durere:

1. ***Excesul de nocicepţie*** reprezintă cea mai obişnuită formă. Identificarea unor cauze de durere acută conduce la un diagnostic relativ simplu, în care excesul nociceptiv este implicat cu predominanţă. Comportamentul agitat exprimat de copilul cu durere acută se estompează şi ia forme închise, pasive, în cazul formelor recurente sau rebele de durere, astfel încât diagnosticul devine mai dificil (55).

2. *Durerea neuropatică* are un caracter lancinant, de arsură sau de furnicătură, în salve violente. Diagnosticul său este dificil, mai ales în cazul copiilor mici sau al celor cu handicapuri psihice. În cazul identificării unei cauze de durere posibil neuropatică sunt utile examinarea neurologică şi testul terapeutic cu antiepileptice sau cu antidepresive, specifice pentru tratamentul acestui tip de durere.
3. *Durerea de origine psihogenă* este foarte rară la copil. Decelarea unor date psihiatrice relevante ar putea conduce, eventual, la luarea în considerare a acestei cauze, cu o abordare specifică, de ordin psihoterapic.

Exprimarea clinică a durerii este nuanţată de modalitatea debutului şi a evoluţiei, ca şi de o serie de factori dependenţi de reactivitatea copilului (78). Din punct de vedere evolutiv, durerea poate îmbrăca aspecte care pot mima afecte cu expresivitate clasică:

- Simptomatologia anxioasă este caracteristică *durerii acute*: tabloul clinic este zgomotos, cu plâns, chiar urlete; grimasele şi agitaţia dezordonată, alături de retragerea şi protejarea promptă a zonei dureroase, sunt însoţite de modificarea evidentă a unor constante fiziologice: frecvenţa respiratorie, frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială. Acestora li se alătură semne de activare vegetativă: transpiraţii, eritem difuz, paloare, stare de rău, care poate evolua până la starea de lipotimie („răul nou-născutului").
Semnele şi simptomele sunt nespecifice şi nu sunt proporţionale cu intensitatea durerii datorită faptului că, într-adevăr, durerea se cumulează cu anxietatea. Astfel, prescrierea de antalgice se recomandă a fi însoţită de liniştirea, de sedarea pacientului. Ambiguitatea semiologică a acestui tablou scade credibilitatea bolnavului, chiar şi la vârste mai mari. La copilul mare chiar, stăpânirea de sine, indusă de educaţie sau chiar ca mod de reacţie la anxietate, poate masca durerea.
- Depresia şi atitudinile triste sunt caracteristice pentru *durerea cronică*. Comportamentul agitat se estompează. Ţipătul dispare, fiind înlocuit, eventual, de geamăt. În absenţa unor semne evidente şi zgomotoase de suferinţă, observarea atentă, cu răbdare, poate furniza date foarte utile diagnosticului. Poziţiile antalgice, evidenţiate în repaus, în mişcare sau în cursul examinării, pot prezenta aspecte caracteristice la diferite vârste, aşa cum sunt hipertonia axială la nou-născut (aruncarea pe spate) sau refuzul copilului mic de a fi luat în braţe. Tabloul de atonie psihomotorie este evidenţiabil mai ales la copiii de 6-8 ani. În acest sens, aspectul de copil nemulţumit, „bombănitor", reprezintă o provocare diagnostică.

Asistarea tehnică a durerii la copil cuprinde autorelatarea, observarea comportamentului şi măsuri fiziologice.

1. **Autoevaluarea** începe de la vârsta de 18 luni prin „anunţarea" durerii prin diverşi termeni aleşi de copil şi relativ evaluată cantitativ de la 3-4 ani. La vârsta şcolară şi la adolescent apare un limbaj de departajare a durerii pe grade de severitate, pe tipuri calitative (arsură, înţepătură, crampă etc.), cu localizări mai precise şi răspunsuri corecte la scale de evaluare a durerii.
2. **Observarea clinică** este foarte importantă la toate vârstele, mai ales în stadiul preverbal, când există şi tendinţa adulţilor de a subestima suferinţa copilului. Aplicarea diverselor scale de cuantificare a durerii prin observarea clinică este mult mai uşoară dacă durerea are o sursă identificabilă, faţă de situaţiile neclare, când modificările clinice pot fi generate de teamă sau alţi factori.
3. **Măsurarea durerii prin parametri funcţionali şi biochimici** aplicată în ansamblu este costisitoare, nespecifică şi fără corelaţii cu intensitatea durerii. Este o metodă utilă la bolnavi incapabili de autorelatare prin imaturitate cognitivă, boli severe, encefalopatii.

Asistarea multidimensională a durerii la vârste mici cuprinde indicatori fiziologici şi comportamentali ; pentru copiii mai mari include autorelatarea, observarea comportamentală sau indicatori fiziologici.

14.1.5. Factori care influenţează percepţia durerii

Manifestarea durerii este unică pentru fiecare individ şi nu depinde numai de maturaţie, deoarece suferă influenţe ale unor factori individuali sau de mediu (30).

1. Factori biologici

Cantitatea şi tipul de neurotransmiţători şi receptori în medierea durerii au probabil determinism genetic, deşi încă nu sunt cunoscute genele responsabile. Observarea unei trăsături familiale în exprimarea durerii susţine implicaţia genetică.

Sexul poate, de asemenea, să influenţeze percepţia, fiind descrise diferenţe chiar din perioada neonatală, fetele având un prag mai redus al durerii şi manifestări emoţionale mai intense decât băieţii faţă de acelaşi stimul nociceptiv.

Etapele de maturaţie în neurodezvoltare şi experienţa precoce a durerii influenţează procesarea impulsului dureros, modularea acestuia în sistemul nervos periferic şi, respectiv, alterări ale acestor funcţii la cei cu experienţe dureroase în perioada neonatală.

2. Factori cognitivi

Nivelurile dezvoltării cognitive afectează „experienţa" pentru durere (tabelul 1).

Tabelul 1. *Factori cognitivi care influenţează percepţia durerii (adaptat după 30)*

Sugari
Nu folosesc cuvinte pentru a relata durerea.
Au memoria evenimentelor dureroase, posibil de la naştere.
Răspund la anxietatea părinţilor.

Copii mici
Folosesc cuvinte pentru durere (ex. „buba", „doare").
Frică faţă de străini ; suferinţa poate fi mai mare dacă părinţii nu sunt prezenţi în timpul manevrei dureroase.
Egocentrici ; încep să aibă propriul control.

Preşcolari
Au limbaj pentru exprimarea durerii, concret şi strict senzorial.
Percep durerea ca o pedeapsă pentru o acţiune anterioară.
Amestecă realitatea cu ficţiunea ; confabulaţiile pot fi utile pentru implicarea în intervenţia dureroasă.
Nu au raţionament cauză – efect ; nu pot înţelege de ce recoltarea dureroasă a sângelui le va ameliora suferinţa.
Au noţiunea timpului (ex. „Medicamentul îşi va face acţiunea când se va termina filmul de la televizor").
Au teamă de agresarea corporală sau mutilare ; frică de ac.
Încearcă să amâne tratamentele dureroase.
Cooperează mai bine dacă sunt implicaţi în actul terapeutic.

Şcolari
Teamă de agresarea corporală.
Au gândire logică, dar legată de lucruri concrete.
Începe înţelegerea relaţiei cauză – efect.
Pot amâna recompensa.
Au noţiunea timpului.
Încep să se bazeze mai mult pe propria persoană decât pe părinţi.

Adolescenţi
Capacitate de abstractizare.
Nevoia de autocontrol pentru a evita situaţii jenante.
Senzaţie de omnipotenţă, nimic nu-i răneşte, deci nu se pot „văita" la manevrele dureroase.

3. Factori psihologici

Scopul manevrei dureroase poate influenţa perceperea senzaţiei respective. De exemplu, o operaţie cu scop estetic va fi mai uşor suportată decât înlăturarea chirurgicală a unei tumori – anxietatea şi depresia determinată de acest diagnostic exacerbează senzaţia de durere.

Temperamentul se corelează cu răspunsul copilului la durere. Copilul coleric, negativist, cu dificultăţi de adaptare percepe mai intens durerea comparativ cu copilul sociabil, cu comportament pozitiv.

Modul de abordare a evenimentului dureros influenţează intensitatea senzaţiei de durere. Copilul îşi îndreaptă atenţia spre altceva şi experienţa dureroasă este percepută la intensitate mai redusă.

Teama de ac şi injecţii pot determina copilul să nege existenţa unei dureri. Senzaţia de pierdere a controlului situaţiei intensifică percepţia durerii (copilul este neputincios în faţa unui tratament injectabil), în timp ce implicarea lui în realizarea manevrei terapeutice va reduce senzaţia de durere (copilul ajută la schimbarea unui pansament).

„Câştigul secundar" este un termen utilizat pentru a descrie beneficiul psihologic al exprimării durerii. Evaluarea durerii unui copil trebuie să includă analizarea avantajelor pe care le-ar aduce exagerarea relatării durerii (va lipsi de la şcoală, va fi în centrul atenţiei etc.).

4. Factori socioculturali

Studii efectuate la adulţi (24) sugerează răspunsuri diferite la durere între diverse grupuri culturale. Aceste diferenţe pot fi determinate de variaţia nivelurilor neurotransmiţătorilor sau răspunsului la analgetice sau pot fi învăţate (obiceiuri culturale sau religioase). S-a demonstrat că, în China, copiii necesită mai puţine analgezice după arsuri decât copii din Europa de Vest (46). Este neclar cum influenţează cultura sau apartenenţa etnică percepţia şi răspunsul la durere al sugarului şi copilului, dar evaluarea durerii trebuie să ia în consideraţie şi aceşti factori.

5. Părinţii

Percepţia părinţilor şi modul de răspuns la durerea copilului influenţează mult modul de percepere şi răspuns la durere al copilului. Părinţii pot relata cu exactitate durerea copilului lor folosind o scală cantitativă (66). Separarea de părinţi este un factor de stres pentru copil, care va percepe şi va reacţiona mai intens la durere. Prezenţa părinţilor poate amplifica relatarea durerii, iar anxietatea lor se asociază cu exagerarea autorelatării intensităţii durerii în cursul manevrelor dureroase.

Scanned with OKEN Scanner

14.1.6. Examinarea copilului cu simptomatologie dureroasă

Ruperea cercului vicios durere – anxietate – durere este o condiţie a pregătirii examinării copilului cu simptomatologie dureroasă. Încrederea sinceră în durerea copilului reprezintă o premisă esenţială, care nu scapă spiritului extrem de scrutător al copilului alarmat de starea sa.

Climatul emoţional în care se realizează examinarea copilului cu durere trebuie atent elaborat. Examenul clinic necesită răbdare şi precauţii pentru a evita declanşarea unei reacţii fobice. Distragerea şi detensionarea copilului sunt abilităţi care trebuie utilizate din plin. O atenţie concentrată şi respectuoasă, o anume „distanţă" faţă de persoana însăşi a copilului va conduce mai uşor la acceptul atingerii; totuşi, se poate propune un joc atractiv, fără a utiliza seducţia gratuită. Este urmărit un interes dublu: obţinerea unei relaţii mai puţin medicalizate, mai puţin anxiogene şi observarea expresivităţii, a facultăţilor de comunicare şi a posturilor antalgice (25).

Observarea copilului reprezintă etapa iniţială a examinării. Mersul, modul cum se aşază, naturaleţea mişcărilor spontane, interesul faţă de mediu şi faţă de anturaj trebuie atent studiate, ele reprezentând fidel alterările modului de integrare a copilului în ambianţa socială (37).

Vorbind copilului, se observă mimica, faciesul, reacţiile, de-a lungul a trei timpi:

- **Copilul stând în braţele mamei** va exprima bine adaptarea posturală. Reacţiile afective legate de relaţia bilaterală mamă – copil facilitează, în această situaţie, exprimarea de date utile examinării. Se vor putea observa poziţii antalgice de repaus şi se va aprecia mai bine tonusul. Detectarea zonelor dureroase se face mai uşor în mâinile afectuoase ale mamei.
- **În timp ce mama dezbracă copilul** se vor observa poziţiile antalgice în mişcare şi motilitatea spontană. Reacţiile la mobilizare – plâns, grimase, redori – constituie indicatori preţioşi pentru existenţa, localizarea şi intensitatea unei dureri.
- **Pe canapeaua de consultaţie** se face confirmarea simptomelor deja detectate. Examinarea directă permite căutarea mai precisă, în special observând poziţia în care se aşază în mod spontan. Ulterior, prin adaptarea punctuală a examinării se vor putea culege alte informaţii în legătură cu sediul şi cauza durerii. Manevrele de provocare a durerii vor fi utilizate cu mare precauţie.

La sugar şi nou-născut analiza este mai dificilă. Observarea palorii şi a calităţii succiunii, care din liniştită devine dezordonată, agitată, apoi disperată, reprezintă primele semne de inconfort general. Tulburările de tonus, evaluate cu copilul în braţe, sunt exprimate prin aceea că nu se întinde, nu se strânge şi se aruncă în spate. Redorile sunt foarte bine percepute de către examinator. Localizarea durerii este reperată prin frecare, palpare sau menţinerea mâinii pe zona dureroasă (59).

Dialogul şi ascultarea copilului trebuie întreprinse de la vârste corespunzătoare. Esenţială în demersul diagnosticului este indicarea locului dureros. Micul pacient va fi încurajat pentru o descriere cât mai amănunţită şi mai fidelă a senzaţiilor neplăcute (29). Pentru iniţierea şi întreţinerea dialogului se pot adresa copilului întrebări de tipul:

- Ce faci atunci când te doare?
- Ce te-ar ajuta pentru ca durerea să scadă?
- Ce-ai vrea să facem pentru tine când te doare?

Se vor evita expresiile de tipul:
- Taci! SSST!
- Fii cuminte!
- Dar tu erai cuminte când mama ta nu era aici...
- Dacă mai plângi am s-o dau afară pe mama ta!
- N-are nimic...
- Nu i-am găsit nimic...
- E doar ceva psihic.

Acestea sunt inutile şi pot induce copilului reacţii de neîncredere şi de respingere totală a unei examinări ulterioare.

Părinţii vor fi cooptaţi în examinare prin distribuirea de roluri active, mai ales în cazul copiilor mici. Ascultarea părinţilor trebuie făcută diferenţiat: unii sunt vorbăreţi, uneori chiar lipsiţi de coerenţă, alţii trebuie stimulaţi în redarea de informaţii prin ridicarea barierelor legate de consternarea în faţa durerii copilului lor. Interogatoriul părinţilor nu va uita să precizeze:
- Ce experienţe dureroase a mai suferit până acum copilul?
- Ce face când spune că îl doare?
- Ce faceţi dumneavoastră când spune că îl doare?
- Ce credeţi că l-ar ajuta?
- Ce proceduri sau manevre au fost mai eficiente?

Bilanţul unor semne şi simptome independente este deosebit de valoros. Astfel, semnele emoţionale – agitaţia, ţipătul – denotă latura anxioasă a durerii acute. Poziţia corpului, gesturile de protecţie, contractura sau apărarea la examinare sunt semne directe ale durerii. Atonia psihomotorie Gauvain-Piquard este un sindrom specific, caracterizat de dispariţia expresiilor emoţionale, imobilitate, inexpresivitate, dezinteres, ostilitate ascunsă, hipokinezie, dispariţia mişcărilor de autoexplorare; pseudodepresia şi diminuarea iniţiativelor de comunicare şi motorii reprezintă un stadiu evolutiv tardiv (32).

14.1.7. Evaluarea durerii în funcţie de vârstă

Evaluarea cât mai rapidă a intensităţii durerii este un ajutor important pentru diagnostic. Practica clinică a dus la elaborarea de metode specifice, aplicabile diferitelor grupe de vârstă (19, 25).

1. Sugar

Sugarii sunt preverbali şi nu-şi pot exprima durerea în cuvinte. În absenţa autorelatării, analiza comportamentului şi parametrilor fiziologici orientează asupra intensităţii durerii. Modificările comportamentale includ: expresia feţei, plânsul, activitatea motorie, tulburări ale somnului. Starea sugarului înaintea apariţiei stimulului nociceptiv influenţează răspunsul la durere. Un studiu realizat pe nou-născuţi la termen şi prematuri sănătoşi (69) demonstrează că imobilizarea copiilor înainte de înţeparea călcâiului determină amplificarea răspunsului comportamental şi fiziologic, sugerând că stresul anterior determină instabilitatea răspunsului la durere. Răspunsul prematurilor este mai redus comparativ cu al copiilor născuţi la termen: plâns mai slab, grimase mai puţin evidente, postură mai flască.

Expresia feţei a fost cel mai studiat parametru, fiind cel mai fidel indicator al durerii. Faciesul sugarului care are o durere acută prezintă: ochii strâns închişi, fruntea coborâtă şi încreţită, rădăcina nasului lărgită şi bombată, şanţurile nasolabiale adâncite, gura pătrată şi limba lăţită şi încordată.

Există diverse scoruri pentru evaluarea durerii, bazate pe studiul expresiei faciale, a activităţii motorii şi altor parametri, grupate pe categorii de vârstă (tabelul 2).

Tabelul 2. *Evaluarea clinică a durerii la sugar (adaptat după 30)*

Vârsta sugarului	Indicatori	Scor
Prematur şi nou-născut la termen	Expresia feţei, mişcările corpului, răspunsul la îmbrăţişare, rigiditatea membrelor	Behavioral Pain Score (72)
	Expresia feţei, plâns, tipul respiraţiei, braţe, picioare, starea generală	Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (57)
	Vârsta gestaţională, starea generală, frecvenţa cardiacă, saturaţia oxigenului, bombarea frunţii, fanta palpebrală, şanţurile nasolabiale	Prematur Infant Pain Profile (PIPP) (43)
	Mişcări, tonus, expresia feţei, comportament, respiraţie, frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială	Scale for Use in Newborns (SUN) (10)
	Activitatea motorie a membrelor superioare, inferioare, trunchi	Infant Body Coding System (17)
	Expresia feţei, mişcarea corpului, coloraţie, frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, saturaţia oxigenului	Distress Scale for Ventilated Newborn Infants (80)
Nou-născut la termen	Mişcări spontane, excitabilitate spontană, flexia degetelor, expresia feţei, durata şi intensitatea plânsului, somn	Liverpool Infant Distress Scale (LIDS) (45)
	Plâns, saturaţia oxigenului, frecvenţa cordului, tensiunea arterială, comportament, somn	CRIES* (54)
	Postura, tonus, somn, expresia feţei, coloraţie, plâns, respiraţii, frecvenţa cordului, saturaţia oxigenului, tensiunea arterială, părerea asistentei despre durerea sugarului	Pain Assessment Tool (PAT) (43)
Prematur şi nou-născut la termen, sugar <4 luni	Grupuri musculare faciale: bombarea frunţii, fantele palpebrale, şanţurile nasolabiale, gura deschisă, limba încordată, tremurul bărbiei	Neonatal Facial Coding System (NFCS) (38)
Sugar 2-4 luni	Expresia feţei, plâns, activitatea motorie	Modified Behavioral Pain Scale (83)
Sugar 1-36 luni	Zâmbet, somn, răspuns la atingere, plâns, respiraţii	Neonatal Assessment of Pain Inventory (NAPI) (53, 76)

*CRIES = plânge, necesită oxigen pentru a menţine saturaţia oxigenului >95%, semne vitale amplificate, expresia feţei, tulburări ale somnului.

Scanned with OKEN Scanner

2. Copil mic şi preşcolar

Copilul mic trebuie întrebat despre existenţa actuală sau anterioară a durerii folosind chestionare structurate sau standardizate (tabelul 3). El nu înţelege cuvântul „durere", dar poate da informaţii despre „buba", „au" sau „doare". Clinicianul pediatru trebuie să înveţe cuvintele folosite de copii pentru a semnala durerea şi să le folosească în dialogul cu micii pacienţi. Copiii mici şi preşcolarii pot da informaţii simple despre durerea actuală şi localizarea ei, dar nu pot abstractiza pentru a-i descrie calitatea sau intensitatea.

Tabelul 3. *Evaluarea clinică a durerii la copil şi adolescent*

Vârsta	Indici	Scala
Toate vârstele	Tensiunea arterială, plâns, agitaţie motorie, limbaj verbal şi al corpului.	Objective Pain Scale (OPS) (13, 40)
	Apatie sau agitaţie, respiraţie, motilitate, frecvenţa cordului, tensiunea arterială, tonus muscular, facies.	CONFORT Score (1)
> 2,5 ani	Plâns, tonus muscular, respiraţie, stare generală.	Groeningen Distress Scale (47)
> 3 ani	Copilul este întrebat despre existenţa, localizarea durerii, momentul apariţiei, compararea cu cea mai intensă durere anterioară, efectul asupra activităţii zilnice, metode de ameliorare.	Chestionar direct, istoric de experienţe dureroase (41, 42)
	6 fotografii cu expresii ale feţei de la zâmbet la cea mai intensă durere, include scala numerică de la 0 la 100.	OUCHER (6, 7)
	Caricaturi fără durere până la desene cu durere intensă (plâns).	Feţe (8, 56, 94)
1-5 ani	Exprimarea durerii verbal, prin grimase sau atitudini fizice.	Toddler – Preschooler Postoperative Pain Scale (85)
1-7 ani	Plâns, expresia feţei, verbalizare, activitatea trunchiului, dacă şi cum atinge locul dureros, poziţia picioarelor.	Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) (62)
2-6 ani	Gesturi determinate de durere, anxietate, modificări psihomotorii.	Douleur Exhelle Gustave – Roussy (DEER) (33, 34)
> 4 ani	Conturul corpului copilului dezbrăcat ; copilul marchează cu un „X" sau colorează zona dureroasă ; culorile diferite pot simboliza intensităţi diferite ale durerii.	Body Outline (22, 75, 90)
> 4,5 ani	O linie orizontală / verticală având la capete extremele durerii ; copilul marchează pe linie intensitatea senzaţiei dureroase.	Visual Analogue Scale (VAS) (48, 88)

Vârsta	Indici	Scala
4,5-13 ani	4 bețe roșii, copilul alege între 0 (absența durerii) și 4 bețe (durere maximă).	Poker Chip Tool (40)
5-16 ani	Scala Vizuală Analoagă cu gradarea culorii de la roz deschis (durere ușoară) la roșu închis (durere intensă).	Colored Analogue Scale (CAS) (64)
7-14 ani	Expresia feței, poziția în pat, sunete, aprecierea asistentei, autoevaluare.	Princess Margaret Hospital Pain Assessment Tool (72)
> 8 ani	Scala Vizuală Analoagă, scala culorilor și conturul corpului, descrierea durerii, antecedente familiale, factori sociali și de mediu.	Varni – Thompson Pediatric Pain Questionnaire (91)
8-17 ani	Conturul corpului, scala evaluării prin cuvinte și desene, lista termenilor pentru descrierea durerii.	Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT) (75)
2-20 ani	Plâns, țipăt, jenă fizică, refuzul comunicării verbale, rigiditate musculară, anxietate, nervozitate.	Observation of Behavioral Distress Scale (OSBD) (48)
Copil care scrie și citește	Copilul notează evenimentele care preced debutul durerii, factori agravanți, intensitatea, manevre de ameliorare.	Jurnalul Durerii (Pain Diary) (77)
Adolescent și adult	Diverse metode de redare a intensității, calității durerii și impactului afectiv.	McGill Pain Questionnaire (65)

Preșcolarii pot localiza durerea colorând zonele dureroase pe conturul corpului desenat, culorile diferite simbolizând intensități diferite ale durerii. Alte scale folosesc ca indicatori parametri fiziologici a căror modificare reflectă intensitatea durerii (tabelul 3).

- În cazul copiilor cu vârste **mai mici de 5 ani,** metodele directe sunt practic absente. Metodele indirecte se bazează fie pe informații de ordin general de la persoanele care îngrijesc copilul, fie pe datele clinice extrase în urma examinării.

➢ **Analiza expresiei faciale** a copiilor cu simptomatologie dureroasă; au fost imaginate tehnici de evaluare care iau in considerare numărul și forma liniilor frunții, forma orificiului bucal și a ochilor, expresia privirii (57). Grunau și Craig (1990) au prelucrat aceste date la nou-născut (Neonatal Facial Action Coding System – NFCS) (37, 38).

➢ **Culegerea de date de la familie** se referă, în principal, la aspecte privind comportamentul copilului și, în unele cazuri, la manifestări legate direct de existența durerii (cei 5 indicatori) (tabelul 4). Căutarea simptomelor provocate de durere este foarte valoroasă și trebuie orientată (cei 9 indicatori) (tabelul 5).

Tabelul 4. *Scala celor 5 indicatori*

Cei 5 indicatori	**Gravitate crescândă** →			
• ***somnul***	calm	agitat	foarte tulburat	insomnie
• ***consolabilitatea***	uşoară	dificilă	foarte dificilă	imposibilă
• ***sociabilitatea***	*sociabil*	*mofluz*	*iritabil*	*refuză orice contact, ostil*
• ***jocul***	spontan	nu se joacă decât dacă este provocat	activitate ludică scăzută, dificil de distras	dezinteres pentru orice joc
• ***acuze somatice***	absente	indică o localizare	cere un tratament	vaiete şi gemete

Tabelul 5. *Scala celor 9 indicatori*

Cei 9 indicatori	**Gravitate crescândă** →			
• ***plâns şi ţipăt***	absent	plâns	gemete	epuizat, nu mai plânge
• ***sociabilitate***	contact normal ------------------------> dezinteres afectiv			
• ***expresia feţei***	destins şi expresiv	grimasă de durere	bărbia tremurândă	facies îngheţat, inexpresiv
• ***poziţie antalgică***	fără poziţii antalgice	evită o poziţie	se aşază într-o poziţie antalgică	caută în zadar o poziţie antalgică
• ***mobilizare pasivă***	fără durere		mobilizare -------> evită orice cu precauţie ------> mobilizare	
• ***tonus postural***	adaptare posturală		menţinut ---------> inadaptare posturală, cu efort hiper-/hipotonie, hiperextensie cervicodorsală	
• ***motilitate spontană***	normală		agitaţie -----------> mişcări rare şi lente, dar se calmează sau imobilitate	
• ***reacţii la examenul clinic***	nu-şi ia precauţii	îşi opreşte respiraţia în cursul examinării	reticenţă, reţine mâna examinatoare	examinare imposibilă
• ***localizarea zonelor dureroase***	fără zone dureroase	desemnează prin gesturi sau cuvinte	descrierea precisă a sediului	

Scanned with OKEN Scanner

➢ **Expresia vocii**, cu toate inflexiunile sale (sunete, strigăte, țipete), reprezintă un alt tip de manifestare analizat în vederea evaluării durerii. Tehnicile de analiză spectrală computerizată prelucrează amplitudinea, frecvența, durata și aspectul sunetelor și fac corelații cu date culese anterior. Acestea au dus la o clasificare a intensității durerii: slabă, moderată, intensă și severă.

➢ **Scorul D.E.G.R. („Douleur de l'Enfant Gustave - Roussy")** repereazǎ și cuantifică intensitatea durerii prelungite la copilul între 2 si 6-8 ani. Plânsul, atitudinea antalgică și atonia psihomotorie sunt analizate în 10 capitole (tabelul 6). Această scală specifică durerii fizice ajută la diagnosticul și urmărirea tratamentului.

Tabelul 6. *Scorul D.E.G.R. (Douleur de l'Enfant Gustave – Roussy)*

	Parametrul 1 – Poziție antalgică în repaus
0	Absența pozițiilor antalgice; copilul se poate așeza în orice poziție.
1	Copilul pare a evita anumite poziții.
2	Copilul evită anumite poziții.
3	Copilul alege o poziție antalgică evidentă, care-i oferă o anumită ușurare.
4	Copilul caută fără succes o poziție antalgică.
	Parametrul 2 – Lipsa expresivității
0	Copilul este vivace, dinamic, cu facies animat.
1	Copilul pare puțin monoton, potolit.
2	Cel puțin unul din următoarele semne: trăsături ale feței puțin expresive, privire abătută, voce bombănitoare și monotonă, debit verbal lent.
3	Mai multe din semnele de mai sus sunt nete.
4	Facies fix; privire goală; vorbește cu efort.
	Parametrul 3 – Protecția spontană a zonelor dureroase
0	Copilul nu arată nici o grijă de a se proteja.
1	Copilul evită ciocnirile violente.
2	Copilul își protejează corpul, evitând și îndepărtând ceea ce ar putea să-l atingă.
3	Copilul este preocupat să limiteze orice atingere a unei regiuni a corpului.
4	Întreaga atenție a copilului este îndreptată în direcția protecției zonei atinse.
	Parametrul 4 – Acuze somatice
0	Absența acuzelor, copilul nu spune că-l doare.
1	Acuze neutre: • fără expresie afectivă (spune în trecere „Mă doare") • și fără efort pentru a o spune (nu face un efort special pentru aceasta).
2	Cel puțin unul din semnele următoare: • a suscitat întrebarea: „Ce ai? Te doare ceva?"; • voce scâncită când spune că-l doare; • mimică expresivă ce însoțește acuzele.
3	În plus față de 2, copilul: • atrage atenția pentru a spune că-l doare; • cere un medicament.
4	Copilul spune că-l doare printre gemete, suspine sau rugăminți.

Parametrul 5 – Atitudine antalgică în mişcare	
0	Copilul nu prezintă nici o jenă să-şi mişte întregul corp; mişcările sunt suple şi uşoare.
1	Copilul arată jenă, lipsă de natural în anumite mişcări.
2	Copilul îşi ia unele precauţii la anumite gesturi.
3	Copilul evită net să facă anumite gesturi, se mobilizează cu prudenţă şi cu atenţie.
4	Copilul trebuie ajutat să evite mişcări prea dureroase.
Parametrul 6 – Dezinteres pentru lumea exterioară	
0	Copilul este plin de energie, se interesează de ceea ce este în jur pentru a-şi fixa atenţia; este capabil să se distreze.
1	Copilul se interesează de ceea ce este în jur, dar fără entuziasm.
2	Copilul se plictiseşte uşor, dar poate fi stimulat.
3	Copilul umblă de colo-colo, incapabil să se joace; priveşte pasiv.
4	Copilul este apatic, indiferent la orice.
Parametrul 7 – Controlul exercitat de copil când este mobilizat	
0	Copilul se lasă mobilizat, fără a acorda o atenţie particulară.
1	Copilul are o privire atentă când este mobilizat.
2	În plus faţă de 1, copilul arată că trebuie să fii atent atunci când îl mişti.
3	În plus faţă de 2, copilul se ţine de mână sau ghidează gesturile celui ce-l îngrijeşte.
4	Copilul se opune oricărei iniţiative a celui ce-l îngrijeşte sau obţine ca nici un gest să nu fie făcut fără acordul său.
Parametrul 8 – Localizarea de către copil a zonelor dureroase	
0	Nu prezintă localizare: nici un moment copilul nu desemnează ca jenantă vreo parte a corpului.
1	Copilul semnalează doar verbal o senzaţie penibilă într-o regiune vagă, fără altă precizare.
2	În plus faţă de 1, copilul arată cu un gest vag această regiune.
3	Copilul desemnează cu mâna o regiune dureroasă precisă.
4	În plus faţă de 3, copilul descrie sigur şi precis sediul durerii sale.
Parametrul 9 – Reacţia la examinarea zonelor dureroase	
0	Nici o reacţie declanşată de examinare.
1	Copilul manifestă, chiar în momentul în care este examinat, o anumită reticenţă.
2	În cursul examinării, cel puţin unul din următoarele semne: redoarea zonei examinate, crisparea feţei, plâns brusc, blocaj respirator.
3	În plus faţă de 2, copilul îşi schimbă culoarea, transpiră, geme sau caută să oprească examinarea.
4	Examinarea regiunii dureroase este aproape imposibilă datorită reacţiilor copilului.
Parametrul 10 – Lentoarea şi raritatea mişcărilor	
0	Mişcările copilului sunt ample, vii, rapide, variate şi îi induc o anumită plăcere.
1	Copilul este puţin lent şi se mişcă fără dispoziţie.
2	Unul din următoarele semne: latenţă a gestului, mişcări restrânse, gesturi lente, iniţiative motorii rare.
3	Mai multe din semnele de mai sus sunt nete.
4	Copilul este ca şi imobilizat atunci când nimic nu-l împiedică să se mişte.

Scanned with OKEN Scanner

3. În fața copiilor cu **vârste de peste 5 ani** se poate utiliza o gamă largă de metode (48, 59). **Copilul mare și adolescentul** poate abstractiza, relatând calitatea și intensitatea durerii. Pentru alegerea unei metode de evaluare, medicul trebuie să cunoască potențialul afectiv și emoțional al pacientului, tipul de personalitate și capacitatea lui de adaptare la stresul reprezentat de prezența durerii. În mod evident, metodele directe, adecvate evaluării globale a durerii, sunt preferate (88). Dintre acestea, cele mai utilizate sunt:

➢ **Dialogul** poate fi utilizat chiar din primele momente. În fața unui copil eventual cunoscut, de la care putem conta pe un răspuns, se poate apela la un abord direct, de tipul: „Ți-e rău?". Răspunsul rapid „Nu" ar putea denota stăpânire de sine, curaj, negare. Copiii foarte retrași, anxioși pot fi interpelați, prudent, astfel: „Știm că te doare. Îți propun să-mi spui unde". Întrebările directe pot include o serie de aspecte:
  - Să compare nivelul durerii cu diferite obiecte sau gesturi (ex.: „Durerea ta este cât o unghie sau mai mare decât tine?").
  - Să compare durerea actuală cu experiențe dureroase anterioare.
  - Să dea copilului repere temporale care permit aprecierea duratei durerii (ex.: „Cum este durerea acum față de ceea ce simțeai când te uitai la televizor?").

➢ **Metoda scalei vizuale analogice (SVA)** este fiabilă, validată (ca și la adult), sensibilă, reproductibilă, specifică (tabelul 3). Constă în indicarea pe o scală rectilinie, gradată, de la un minimum (0 – absența durerii) la un maximum (10 – durere insuportabilă), de către copil, a aprecierii sale în legătură cu intensitatea durerii, după ce i s-a explicat metoda și/sau după ce el a mai utilizat această metodă în trecut. Scala prezintă o față accesibilă privirii copilului – marcată cu un simbol sugestiv pentru intensitatea crescătoare – și fața accesibilă medicului, care redă în mod analogic aprecierea făcută de pacient (fig. 1).

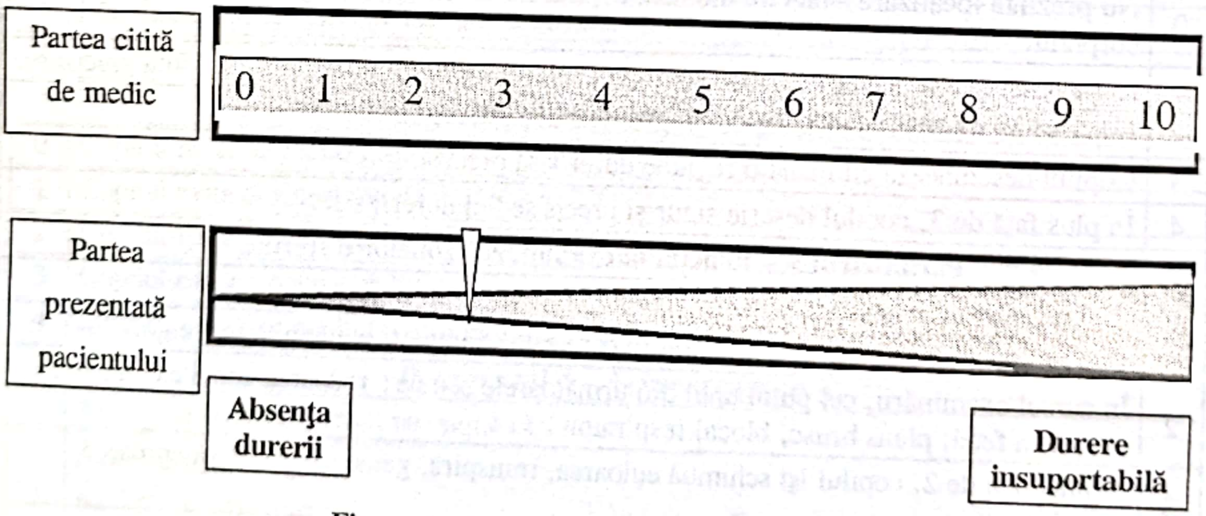


Figura 1. *Scala vizuală analogică (SVA)*

➢ **Metoda scalei cu chipuri simbolice** (OUCHER) (tabelul 3) constă în indicarea pe o scală rectilinie a unui chip simbolic care exprimă, succesiv, grade crescânde de durere (fig. 2). Au fost imaginate mai multe tipuri de astfel de scale, unele începând cu chipuri fericite, iar altele – cu chipuri neutre; unele înfățișând chipuri absolut simpliste, altele – chipuri care, prezentând multiple trăsături, în afara durerii, ar fi putut exprima și alte sentimente (15). Se pare că utilizarea unei scale cât mai simple este, totuși, mai utilă (56).

Scanned with OKEN Scanner

Figura 2. *Scala cu chipuri simbolice (exemplu)*

➤ **Desenarea zonelor dureroase pe o schemă corporală** (faţă şi spate) conferă copilului un rol activ în diagnostic. Iniţial, se propune copilului să aleagă patru creioane colorate care să exprime, pe rând, absenţa durerii, durerea mică, durerea moderată şi durerea mare. Apoi, prezentând copilului o schemă corporală simplă, i se cere acestuia să localizeze, cu ajutorul culorilor alese, zonele corpului în care există durere, eventual iradierea sa (fig. 3). Copilul devine astfel un interlocutor credibil şi câştigă încredere.

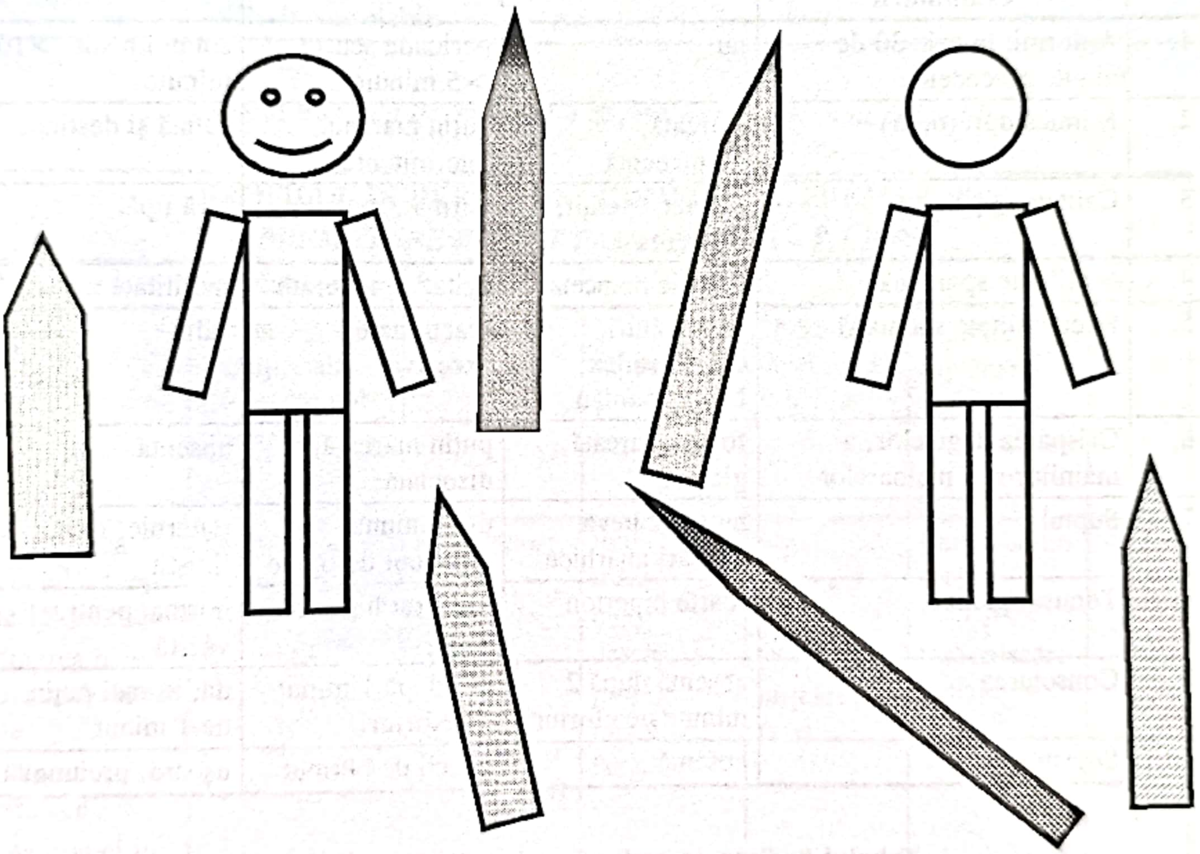


Figura 3. *Schema corporală şi creioanele colorate*

➤ **Descrierea calitativă a durerii** este explorată prin propunerea de cuvinte. La preşcolar şi elev se pot aplica chestionare adaptate vârstei (tabelul 3) – McGill Pain Questionnaire (M.P.Q.). Pentru adolescenţi este elaborat „Chestionarul pentru durere Saint-Antoine" (Questionnaire pour la douleur Saint-Antoine – Q.D.S.A.), în care se propun caracteristici de ordin calitativ ale durerii (16 grupe cu câte 2-6 alternative), pentru care se acordă note de la 0 la 4 (absent, deloc / slab, puţin / moderat, mediu / puternic, mult / foarte puternic, extrem).

Încă nu au fost elaborate scoruri specifice pentru evaluarea durerii cronice, observaţiile bazându-se pe modificări specifice ale comportamentului copilului cu retard psihic sau tulburări în dezvoltare.

4. La copilul mic, handicapat sau comatos valoarea parametrilor fiziologici indirecţi – frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, frecvenţa respiraţiilor – este indubitabilă şi trebuie valorificată intensiv. Expresia facială şi plânsul trebuie analizate în context, ele reprezentând alte surse de date. Una dintre scalele evaluate în clinică este adaptată sugarilor mici supuşi intervenţiilor operatorii (tabelul 7). Alte scoruri, adaptate pentru neonatologie şi pentru copilul handicapat sunt în curs de evaluare (tabelele 8-9) (18, 81).

Tabelul 7. *Scorul AMIEL – TISON pentru durerea postoperatorie la copii de 0-7 luni*

Nr.	Copil trezit în momentul examinării	0	1	2
1.	A dormit în cele 30 de minute precedente	nu	perioade scurte >5 minute	somn liniştit >10 minute
2.	Mimică dureroasă	marcată, permanentă	puţin marcată, intermitentă	calmă şi destinsă
3.	Calitatea ţipătului	repetat, ascuţit, „dureros”	normal, modulat	fără ţipăt
4.	Motilitate spontană	agitaţie neîncetată	agitaţie moderată	motilitate normală
5.	Excitabilitate spontană	tremurături, clonii, reflex Moro spontan	reactivitate excesivă	calm
6.	Crisparea degetelor, a mâinilor şi a picioarelor	foarte marcată, globală	puţin marcată, disociată	absentă
7.	Suptul	nu sau câteva mişcări anarhice	discontinuu, întrerupt de ţipete	puternic, ritmat, liniştit
8.	Tonusul global	foarte hiperton	moderat hiperton	normal pentru vârstă
9.	Consolarea	absentă după 2 minute de eforturi	da, după 1 minut de eforturi	da, în mai puţin de 1 minut
10.	Sociabilitate	absentă	dificil de obţinut	uşoară, prelungită

Tabelul 8. *Scor de evaluare a durerii la nou-născut*

Parametrul	Evaluarea
FACIES	0. Facies destins. 1. Grimase pasagere. 2. Grimase frecvente, marcate sau prelungite. 3. Crispare permanentă sau facies îngheţat, violaceu.
CORP	0. Destins. 1. Agitaţie tranzitorie, destul de des calm. 2. Agitaţie frecventă, dar posibilă revenire la calm. 3. Agitaţie permanentă sau motilitate foarte săracă şi limitată, cu corpul fix.

Parametrul	Evaluarea
SOMN	0. Adoarme uşor, somn prelungit, calm. 1. Adoarme dificil. 2. Se trezeşte spontan şi frecvent, somn agitat. 3. Fără somn.
COMUNICARE	0. Surâde de bucurie, atent prin auz. 1. Teamă pasageră în momentul contactului. 2. Contact dificil, ţipăt la cea mai mică stimulare. 3. Refuză contactul, nu este posibilă nici o relaţie ; ţipete şi gemete fără cea mai mică stimulare.
CONSOLARE	0. Nu are nevoie de consolare. 1. Se calmează rapid la mângâieri, la sunetul vocii sau la supt. 2. Se calmează cu greu. 3. Inconsolabil.

Tabelul 9. *Scala de evaluare a durerii la nou-născutul prematur*

PROFILUL DURERII LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR (*PREMATURE INFANT PAIN PROFILE – P.I.P.P.*)						
Acţiunea	**Indicatorul**	**0**	**1**	**2**	**3**	**Scor**
Grafic	vârsta gestaţională (în momentul observaţiei)	≥ 36 de săptămâni	32-35 de săptămâni şi 6 zile	28-31 de săptămâni şi 6 zile	≤ 28 de săptămâni	
Observarea copilului timp de 15 secunde. Notarea nivelurilor de bază ale : – frecvenţei cardiace ; – saturaţiei în oxigen	starea comportamentală	activ/treaz ; ochii deschişi ; mişcări faciale ; plâns (cu ochii închişi sau deschişi)	liniştit/ treaz ; ochii deschişi ; fără mişcări faciale	activ/ somn ; ochii închişi ; mişcări faciale	liniştit/somn ochii închişi ; fără mişcări faciale	
Observarea copilului timp de 30 de secunde	frecvenţa cardiacă maximă :	creştere cu 0–4 bătăi/minut	creştere cu 5-14 bătăi/minut	creştere cu 15-24 bătăi/minut	creştere cu ≥25 bătăi/minut	

PROFILUL DURERII LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR (*PREMATURE INFANT PAIN PROFILE – P.I.P.P.*)						
Acţiunea	Indicatorul	0	1	2	3	Scor
Observarea copilului timp de 30 de secunde	saturaţia minimă a oxigenului :	scădere cu 0-2,4%	scădere cu 2,5-4,9%	scădere cu 5,0-7,4%	scădere cu ≥7,5%	
	încruntarea frunţii	fără 0-9% din timp	minimă 10-39% din timp	moderată 40-69% din timp	maximă ≥ 70% din timp	
	închiderea forţată a pleoapelor	fără 0-9% din timp	minimă 10-39% din timp	moderată 40-69% din timp	maximă ≥70% din timp	
	şanţ nazolabial	fără 0-9% din timp	minimă 10-39% din timp	moderată 40-69% din timp	maximă ≥70% din timp	
SCOR TOTAL :						

Incapacitatea indusă de durere

Reprezintă restrângerea capacităţii de a realiza o activitate ca urmare a faptului că durerea nu a fost tratată corespunzător. Chestionarul de evaluare a durerii propus de Varni (91) şi cel al lui Mc Grath (61) conţin şi măsurători ale incapacităţii. A fost propus şi un alt instrument, The Functional Disability Inventory (93), apreciat ca având o construcţie excelentă şi capacitate predictivă ; măsurătorile au stabilitate temporală şi sensibilitate bună în evaluarea tratamentului medical.

Handicapul cauzat de durere, deşi insuficient explorat, pare a nu fi prea frecvent la copii, cu atât mai mult cu cât este legat de aspectul educaţional (disfuncţia şcolară) şi social. Absenţele de la şcoală ar putea servi ca măsurătoare a disfuncţiei şcolare. Astfel, pe un lot de copii între 5 şi 14 ani s-a verificat absenteismul datorat cefaleei. Pe o perioadă de 12 săptămâni, s-au raportat 0,05% absenţe, ceea ce reprezintă 1% din numărul de absenţe şi 85% din absenţele mai scurte de 1 zi (16). Apariţia unei dureri este un motiv frecvent folosit de copiii cu fobie şcolară, având astfel puţină credibilitate.

Handicapul determinat de durere, la copil, este o problemă pentru sistemul sanitar, iar o evaluare mai bună ar induce un tratament adecvat.

14.2. Principalele tipuri de durere în patologia copilului

14.2.1. Cefaleea

Cefaleea este o problemă pediatrică obişnuită. Studii recente au demonstrat existenţa unor prevalenţe crescute ale cefaleei la copil ; astfel, 2,5% din şcolari prezintă frecvent cefalee, iar adolescenţii de 15 ani au manifestări asemănătoare în 15,7% din cazuri (9). Simptome cefalalgice cronice sunt prezente la 10-20% din populaţia adolescentă.

Una dintre cele mai practice clasificări ale cefaleei o împarte în 5 categorii : acută generalizată, acută localizată, acută recurentă, cronică progresivă, cronică nonprogresivă (73).

Scanned with OKEN Scanner

Prezentă sub numeroase forme şi cu diferite grade de intensitate, cefaleea poate lua unele aspecte clinice datorate probabil unor cauze specifice. Cele mai multe cauze de cefalee, însă, nu au aspecte particulare, iar tablourile atipice sunt frecvente.

Terminaţiile nervoase care percep durerea se află la nivelul peretelui vaselor sanguine cerebrale mari, sinusurilor durale, periostului, vaselor extracraniene, muşchilor şi pielii scalpului, suprafeţelor mucoase ale sinusurilor fetei, dinţilor şi gingiilor şi al articulaţiei temporomandibulare (79). Durerea poate fi resimţită la locul producerii, dar, prin iradiere, şi la nivelul altor zone ale capului şi gâtului.

Evaluarea cefaleei cuprinde, iniţial, precizarea de aspecte de istoric, strict esenţiale. Prin anamneză sunt precizate : localizarea, severitatea, durata durerilor. Simptomatologia asociată reprezintă un important criteriu de diagnostic (67). Se pot contura, uneori, criterii temporale particulare. Manifestările evocatoare din antecedentele heredocolaterale vor putea fi utilizate pentru precizarea unor diagnostice.

Cea mai frecventă cauza de cefalee cronică este migrena, urmată de cefaleea tensivă nonmigrenoasă (71). Tumorile cerebrale, care reprezintă cea mai temută cauză de cefalee, prezintă, din fericire, o frecvenţă scăzută (70). Diferenţierea între cauzele intracraniene şi cele extracraniene de cefalee poate să nu fie întotdeauna uşoară. Unele elemente pot sugera însă o cauzalitate intracraniană : cefalee occipitală severă ; accentuarea cefaleei prin efort, strănut sau tuse ; cefaleea trezeşte pacientul din somnul profund ; cefaleea este agravată sau ameliorată important de o anumită poziţie ; cefalee asociată cu vărsături în jet sau vărsături fără greaţă ; cefalee cu istoric de convulsii focale. Sunt îngrijorătoare, de asemenea, cefaleele cu apariţie zilnică, sediu fix şi intensitate crescândă (44). În faţa unei cefalei acute de intensitate mare, decizia de internare în vederea diagnosticului complet şi al tratamentului adecvat trebuie dublată de atitudinea de uşurare imediată a durerii (50). Puncţia lombară şi tomografia computerizată pot fi de ajutor în evaluarea iniţială a unei cefalei acute.

Sunt redate mai jos unele aspecte clinico-diagnostice în principalele cauze de cefalee la copil (tabelul 10).

Tabelul 10. *Principalele forme clinice de cefalee la copil (adaptat după 87)*

Principalele tipuri şi cauze	Asocieri simptomatice
Cefaleea acută generalizată	
• **Febra**	Vasodilataţie acută generalizată a arterelor intracraniene – boli infecţioase acute. În boli sistemice cronice asociate cu febră, cefaleea are aspect recurent – mecanism similar.
• Efort fizic	Frecvenţă crescută la adolescenţi în timpul activităţii fizice intense.
• Hiperventilaţia	Cefaleea se asociază cu presiune toracică, vertij, parestezii ale extremităţilor, spasm carpopedal.
• Infecţii SNC	Cefaleea însoţeşte meningitele şi encefalitele.
• Hipoxia şi hipercapnia	Cefalee prin vasodilataţie – bronhopneumopatii severe.
• Hipoglicemia	Cefalee difuză intensă însoţită de transpiraţii, vertij, mergând până la convulsii şi comă.
• Scăderea presiunii intracraniene	Cefalee după puncţia lombară.
• Anemia	În formele severe, produce creşterea compensatorie a fluxului sanguin, inducând vasodilataţie cerebrală.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele tipuri şi cauze	Asocieri simptomatice
Cefaleea acută generalizată	
• **Convulsiile**	Cefalee prezentă frecvent postcritic. Uneori se manifestă ca aură, mimând migrena. Cauza posibilă – vasodilataţie.
• Perturbări electrolitice	Secreţia inadecvată de hormon antidiuretic, pierderi digestive severe, tubulopatii etc. se însoţesc de hiponatremie. Cefaleea prin hiponatremie se asociază cu greaţă, delir, incoordonare, convulsii.
• Medicamente	Amfetamine – cefalee, iritabilitate, insomnie, inapetenţă, scădere în greutate. Nitraţi, nitriţi – vasodilataţie şi pot induce cefalee. Anticoncepţionale orale.
• **Acidoza metabolică**	Cefaleea poate anunţa acidoza metabolică în decompensarea diabetului zaharat, boli diareice severe etc.
• Hemoragia acută intracraniană şi hematomul epidural	Cefaleea este însoţită de semne neurologice, modificări ale fundului de ochi.
• Anevrism	Produce cefalee recurentă la 20% din cazuri ; uneori se asociază paralizii de nervi cranieni. 25% asociază coarctaţie de aortă şi rinichi polichistic, dar debutul poate fi brutal, cu cefalee severă, stare confuzională, vărsături, suspendarea stării de conştienţă, produse de sângerarea masivă subarahnoidiană.
• Inflamaţii arteriale	Lupus eritematos sistemic, endocardita infecţioasă – cefaleea este inclusă în algoritmul de diagnostic.
• Intoxicaţia cu monoxid de carbon	Cefaleea şi vertijul sunt simptome precoce ; continuarea expunerii determină vărsături, midriază, cianoză, convulsii.
• Hipertensiunea arterială	Cefaleea apare la trezire şi în timpul efortului fizic. Cea mai frecventă etiologie la copil – boli renale.
• Tromboza sinusului venos cerebral	Poate fi o complicaţie a unor boli severe (frecvent digestive) anunţată de cefalee. Simptome asociate – greaţă, vărsături, fotofobie, tulburări de vedere, letargie.
Durerea acută localizată	
• Infecţii acute ORL	Cefaleea poate fi simptom de debut în otita medie acută, otita medie seroasă, mastoidita, sinuzita (infecţioasă sau alergică). Sinuzita produce frecvent durere retroorbitală accentuată de mişcarea ochilor. Uneori are aspect cronic neprogresiv.
• Traumatismul	Cefaleea poate fi durabilă (zile sau ani).
• Patologia buco-maxilo-facială	Leziunile odontale sau abcesele se pot manifesta ca cefalee fără manifestare locală. Malocluziile dentare şi bruxismul pot produce cefalee. Disfuncţia articulaţiei temporo-mandibulare (sindroame malformative, artrita cronică juvenilă) – cefaleea poate fi recurentă sau cronică.
• Patologie oftalmologică	Glaucomul, uveita, tulburările de acomodare sunt adesea anunţate de cefalee.
• Nevralgia occipitală	Este frecvent unilaterală, indusă de compresiuni medulare prin malformaţii vertebrale.

Principalele tipuri şi cauze	Asocieri simptomatice
Durerea acută recurentă	
• Migrena	Clasic este paroxistică, unilaterală, precedată de aură vizuală, greaţă sau vărsături. La copil, poate fi generalizată (istoric familial prezent). Complexitatea tabloului clinic poate sugera alte boli.
• Sinuzita	Cefaleea poate avea aspect acut recurent.
• Hemicrania cronică paroxistică	Cefaleea poate fi episodică, unilaterală, fără greaţă sau vărsături, cu răspuns prompt la indometacin – mecanism necunoscut.
• Sindrom MELAS	Encefalomiopatie mitocondrială, acidoză lactică, episoade „stroke-like" : atacuri recurente de cefalee cu aspect migrenos, vărsături repetate, convulsii epileptice parţiale (33 %) sau status epilepticus ; evoluţie spre infarctizări cerebrale urmate de cecitate şi surditate corticală şi demenţă. Lactat şi piruvat seric – crescute.
Cefaleea cronică progresivă	
• Hipertensiune intracraniană	Cefaleea apare prin tracţiune pe structurile implicate în sensibilitatea la durere. Cauze : tumori cerebrale, pseudotumor cerebri (supradozare vitamina A, tetraciclină, hipoparatiroidism), întreruperea tratamentului cu steroizi, contraceptive orale, hidrocefalia, intoxicaţii însoţite de edem cerebral (plumb), hematom subdural, abces cerebral, malformaţii vasculare, infiltraţii tumorale neoplazice, sarcoidoza, angajarea occipitală a trunchiului cerebral.
Cefaleea cronică nonprogresivă	
• Stresul şi suprasolicitarea nervoasă	Cefalee vesperală, durere localizată posterior pe muşchii gâtului. Durerea se asociază situaţiilor stresante şi dispare în recreaţie ; frecventă la adolescenţi.
• Stările depresive	Simptome asociate : inapetenţa, perturbarea somnului, scăderea capacităţii de concentrare, oboseala.
• Factori de mediu	Căldura, umiditatea, poluare cu fum (fumat pasiv), zgomot. Mecanism patogenic – contracţia musculară.
• Alergia	Alergia alimentară poate fi însoţită de stări tensive şi fatigabilitate, cefalee. Tratament – evicţia alergenilor din dietă.
• Apneea obstructivă în somn	Produce hipoxie cronică şi hipercapnie cu vasodilataţie cerebrală în pusee. Cefaleea apare dimineaţa la trezire. Însoţeşte obstrucţiile căilor respiratorii superioare şi sforăitul.
• Mimajul	Acuze de cefalee prin imitarea unui membru al familiei. Poate fi semn de frustrare sau stres intrafamilial.
• Comoţia	Cefaleea poate dura săptămâni sau ani după o comoţie cerebrală.

Migrena

Prevalența migrenei variază între 2,7 și 10% în copilărie, acest interval datorându-se diferenței de vârstă și de criteriile de diagnostic utilizate. Migrena apare mai devreme la băieți, în special cea cu aură. Vârsta minimă fiind de 5 ani pentru băieți și 12-13 ani pentru fete. Migrena fără aură are un peak de incidență la vârsta de 10-11 ani pentru băieți și 14-17 ani pentru fete (5).

Riscul de migrenă este de aproximativ 70% dacă ambii părinți sunt afectați și 45% când este afectat doar unul dintre părinți.

Locusul genetic exact al migrenei nu a fost încă identificat, cu excepția migrenei familiale autosomal – dominantă cu hemiplegie.

Fiziopatologia migrenei este incomplet clarificată, fiind propuse mai multe teorii:

- Teoria vasculară (Wolff) incriminează vasoconstricția și vasodilatația cauzate de perturbări neuronale, eventual realizând aura.
- Teoria neurală (Lance), conform căreia cascada modificărilor vasculare din care rezultă cefaleea își are originea în neuroni.
- Ipoteza trigeminal-vasculară (Moskowitz și MacFarlane), bazată pe relația nervului trigemen cu sistemul vascular cerebral. Stimularea antidromică a nervului trigemen (prin predispoziție genetică sau prin acțiunea unor factori declanșați din cortex, talamus sau hipotalamus) este urmată de vasodilatație și eliberarea de neuropeptide la terminațiile nervoase perivasculare. Din nervul trigemen astfel afectat se eliberează substanța P și peptida corelată cu gena calcitoninei, care stimulează vasodilatația și declanșează un răspuns inflamator steril în vasele meningeene, rezultatul fiind apariția durerii. Acest lanț de evenimente este continuat de mastocite, care eliberează histamină, și trombocite, care eliberează serotonină. Descrierea rolului receptorilor serotoninei în fiziopatologia migrenei are implicații profunde pentru terapie.

Clasificarea migrenei a fost stabilită de International Headache Society în 1988:

1. Migrena fără aură – minim 5 atacuri cu următoarele caracteristici:
   - Atacuri de cefalee cu durata între 2 și 48 de ore.
   - Cefalee cu cel puțin 2 din următoarele caracteristici:
     - Localizare unilaterală
     - Durere pulsatilă
     - Intensitate moderată sau severă
     - Agravată de efort fizic obișnuit
   - În timpul cefaleei se pot asocia unul din următoarele simptome:
     - Greață și/sau vărsături
     - Fotofobia și fonofobia
2. Migrena cu aură – minim 2 atacuri care au îndeplinit 3 din următoarele caracteristici:
   - Unul sau mai multe simptome de aură reversibile indicând o suferință cerebrală de focar și/sau disfuncția trunchiului cerebral.
   - Cel puțin un simptom de aură care se dezvoltă gradat în 4 minute sau mai mult, sau 2 sau mai multe simptome care apar succesiv.
   - Migrena urmează aura cu un interval liber mai mic de 60 minute; uneori durerea poate începe înainte sau simultan cu aura.

Factorii declanşatori ai migrenei: stres psihic, lipsa de somn, foame, sensibilizare la anumite alimente, efort fizic, unele medicamente, parfumuri, kinetoza, menstruaţie, traumatism cranian, cofeina, variaţii brutale ale mediului.

În afara entităţilor comune de migrenă cu/fără aură există câteva sindroame de „migrenă complicată" bine conturate în practica clinică (tabelul 11).

Tabelul 11. *Migrena complicată*

Sindrom	Trăsături clinice
Migrena hemiplegică	Cefalee episodică şi atacuri de hemiplegie
Migrena bazilară	Vertij, ataxie, tulburări de vedere, cefalee occipitală, obnubilare, tetrapareză, stări lipotimice.
Migrena oftalmoplegică	Durere periorbitală, paralizia celui de-al treilea nerv cranian, cefalee.
Migrena confuzională	Afazie, confuzie, apatie, cefalee.
„Alice în ţara minunilor"	Percepţie vizuală distorsionată, halucinaţii vizuale, cefalee.

Migrena se poate asocia cu alte afecţiuni neurologice eterogene: vărsături ciclice, vertij paroxistic, torticolis intermitent, migrena oculară.

Migrena va fi diferenţiată de cefaleea tensivă, care poate evolua episodic sau cronic.

Statusul migrenos este definit ca persistenţa migrenei 72 ore sau mai mult.

Profilaxia medicamentoasă a migrenei copilului. Când migrena determină absenteism şcolar mai mare de 3 zile/lună sau copilul acuză 1-2 episoade de cefalee/săptămână care interferă cu activităţile zilnice, este necesară administrarea unei medicaţii profilactice (tabelul 12).

Tabelul 12. *Profilaxia medicamentoasă a migrenei*

Medicament	Doză
Ciproheptadina	<6 ani: 0,125 mg/kg × 2 sau × 3/zi, max 12 mg/zi 6-14 ani: 4 mg × 2 sau × 3/zi, max 16 mg/zi
Propranolol	1-4 mg/kg/zi; iniţial doză mică, creşte gradat
Amitriptilina	6-12 ani: 10-30 mg/zi la culcare adolescenţi: 10-50 mg/zi
Divalproex sodium	15-45 mg/kg/zi
Naproxen sodium	250-500 mg × 2/zi

Tratamentul episodului acut

Somnul este eficient în majoritatea cazurilor, într-o cameră întunecoasă. Administrarea de prometazină per os 1 mg/kg, maxim 25 mg (induce somnul); clorpromazin intramuscular – în cazurile severe. Analgezicele simple, cum ar fi acetaminofen, ibuprofen sau naproxen, pot fi eficiente la debutul atacului (tabelul 13). După debutul atacului migrenos, motilitatea gastrică şi absorbţia diminuează, făcând ineficientă administrarea orală a tratamentului (23).

Tabelul 13. *Tratamentul episodului acut migrenos (adaptat după 5)*

Medicament	Doză
Analgezice	
Acetaminofen	Iniţial 20 mg/kg p.o., apoi 10-15 mg/kg la 4 ore, maxim 65 mg/kg/zi (maxim 3000 mg/zi)
Ibuprofen	1-12 ani : 10 mg/kg p.o. la 4-6 ore. >12 ani : 200-400 mg p.o. la 4 ore, maxim 1200 mg/zi.
Naproxen	5 mg/kg p.o. la 12 ore, maxim 750 mg/zi.
Antiemetice	
Prometazina	Iniţial 1 mg/kg p.o., maxim 25 mg ; poate fi repetat 0,25-1 mg/kg la 4-6 ore
Metoclopramid	0,1-0,2 mg/kg p.o., maxim 10 mg
Clorpromazin	1 mg/kg i.m. în atac sever
Alte medicamente	
Sumatriptan	6 mg s.c.
Dihidroergotamin mesilat	0,5-1 mg i.v. în 3 minute la copilul >10 ani ; poate fi repetat la 8 ore ; deseori folosit în combinaţie cu metoclopramid.
Ketorolac	0,5 mg/kg i.v., maxim 30 mg

Tratamentul nefarmacologic

- Evicţia factorilor declanşatori : lipsa de somn, anumite alimente, supradozarea analgezicelor, post prelungit, efort fizic excesiv.
- Educarea pacientului şi familiei, psihoterapie pentru consolidarea încrederii în propria persoană în cazul adolescenţilor depresivi, anxioşi.
- Îngrijire în echipă : pacient, părinţi, medici, asistente, psiholog, asistent social, cadrele didactice de la şcoală.

14.2.2. Durerea toracică

Durerea toracică este mult mai puţin frecventă decât cea abdominală. Deşi la adult durerea toracică este o manifestare obişnuită a unor tulburări subiacente grave, la copii această situaţie este foarte rară. Chiar dacă la adolescenţi cauzele psihogenice sunt mai probabile (9%), la copiii sub 12 ani, care reprezintă peste jumătate din pacienţii cu durere toracică, cauza majoră o reprezintă bolile cardiorespiratorii, aşa cum sunt cardiopatiile, astmul bronşic, tusea persistentă, pneumonia. Bolile respiratorii reprezintă în jur de 20% din cauze, având ca mecanism principal suprasolicitarea muşchilor peretelui toracic.

Evaluarea durerii (35) cuprinde precizarea, pe cât posibil personal, a localizării, a sediului maxim, a accentuării în cursul mişcărilor, durata episoadelor dureroase. Se va sesiza interferenţa jocului şi a activităţii copilului.

Vor fi investigate posibilitatea existenţei de traumatisme toracice sau intervenţii chirurgicale locale, a antecedentelor heredocolaterale de durere toracică, a unor boli pulmonare şi/sau cardiovasculare. Durerile iradiate la nivel toraco-abdominal (în ambele sensuri) sunt frecvente, de aceea examinarea abdomenului este obligatorie.

Scanned with OKEN Scanner

Redăm mai jos unele aspecte clinico-diagnostice în principalele cauze de durere toracică la copil (tabelul 14).

Tabelul 14. *Principalele cauze de durere toracică la copil – sumar de corelaţii diagnostice*

Cauze importante de durere toracică	Criterii generale de diagnostic
1. Leziuni ale peretelui toracic	
• **Contuzii toracice**	Durerea poate fi localizată la nivelul unei zone de ţesut moale sau la nivelul unei fracturi costale, sau poate fi percepută la nivelul articulaţiilor condrocostale. Istoricul este foarte important pentru diagnostic, aşa cum sunt şi semnele cutanate de traumatism.
• Suprasolicitarea musculară	Poate afecta muşchii pectoral, trapez, marele dorsal, dinţat anterior şi ai umărului, ca şi procesul coracoid.
• Traumatism secundar tusei	Tusea puternică sau prelungită poate suprasolicita musculatura.
• Costocondrita (sindromul Tietze)	Semne inflamatorii locale şi eficienţa terapiei antiinflamatorii.
• Herpes Zoster	Distribuţie strict localizată a erupţiei caracteristice, cu alterarea stării generale şi sechele algice posibile.
• Procese infiltrative sau tumorale	Durere localizată, cu intensificare progresivă şi imagine radiologică sugestivă.
• Artrita cronică juvenilă	Implicarea articulaţiei costoclaviculare este rareori un semn de debut. Durerea toracică pleuretică nu este neobişnuită.
• Trichineloza	Dureri musculare, edem periorbital, eozinofilie.
• Dezvoltarea sânului la adolescentă	Evoluţie fiziologică a stadiilor Tanner.
• Sindromul procesului xifoid	Durerea poate fi accentuată de respiraţia profundă.
• Coasta cervicală	Simptomele se dezvoltă, adesea, după activitate excesivă sau după un traumatism. Durerea iradiază în membrul superior. Parestezii.
• Sindromul scalenic	Durerea este accentuată de abducţia braţului.
• Spondilita anchilozantă juvenilă	Evoluţie ascendentă a durerilor şi a modificărilor arhitectonice ale bazinului şi coloanei vertebrale ; artropatie cronică, HLA-B27.
2. Tulburări cardiovasculare	
• **Pericardita**	Durere retrosternală accentuată de inspir profund şi atenuată de aplecarea înainte, febră, scurtarea respiraţiei, frecătura pericardică, tahicardie, hepatomegalie şi reflux hepatojugular, supradenivelarea ST. Cel mai frecvent – virală, dar şi în boli de colagen, mai ales lupus eritematos sistemic şi artrita cronică juvenilă.
• Ischemia miocardică	Cauză foarte neobişnuită de durere toracică la copil, în afara situaţiilor de defecte cardiace sau de coronaropatie.

Scanned with OKEN Scanner

Cauze importante de durere toracică	Criterii generale de diagnostic
• Hipertensiunea pulmonară cronică	Durerea poate fi prezentă în cursul activităţii şi atenuată de repaus. Zgomotul II este accentuat. Cea mai obişnuită cauză sunt malformaţiile cardiace congenitale cu flux pulmonar crescut.
• Prolapsul valvei mitrale (boala Barlow)	Se ia in considerare la copiii cu durere toracică şi suflu telesistolic apical. Este mai frecvent decât se credea până în prezent.
• Stenoza aortică	Forma severă poate produce flux coronar scăzut şi durere.
• Stenoza pulmonară	În cazuri severe – cianoză şi insuficienţă cardiacă dreaptă. Clic sistolic ejecţional pulmonar şi modificări radiologice caracteristice.
• Disecţia anevrismului de aortă	– Sindromul Marfan ; – Sindromul Ehlers – Danlos ;
• Reumatismul articular acut	Artrită migratorie autolimitată, în context postinfecţios, cu markeri ai infecţiei streptococice şi risc crescut de complicaţii cardiace.
• Tulburările de ritm cardiac (tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie ventriculară)	Copilul mic dezvoltă rapid insuficienţă cardiacă, iar la copilul mare sunt prezente palpitaţii, oboseală, durere toracică, cel mai des în context de malformaţii cardiace, cardiomiopatii, miocardite. Alte disritmii – în tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic.
• Feocromocitomul	Crize hipertensive paroxistice cu simptomatologie vegetativă accentuată şi identificarea tumorii prin ecografie suprarenală.
• Pneumopericard	
• **Pleurezia**	- Pneumonică. – Infecţioasă primitivă. – Pleurodinia epidemică (durerea este ascuţită, sub forma de junghi, accentuată de inspir. Cel mai frecvent – virusul Coxsackie B). – Febra mediteraneană epidemică. – Edemul angioneurotic familial. – Lupus eritematos sistemic.
• Pneumotorax	Traumatism recent, hipersonoritate, cianoză şi insuficienţă respiratorie acută severă.
• Iritaţia diafragmului	Ruptura splenică este cauza clasică de durere în umărul stâng, iar hemidiafragmul drept poate fi iritat de un abces subfrenic, un abces hepatic, o tumoră sau o perihepatită din cadrul sindromului Fitz – Hugh – Curtis (asociat cu infecţia gonococică).
• Pneumomediastinul	Traumatism al căilor respiratorii sau digestive superioare, efracţia parenchimului pulmonar. Durere toracică, tulburări respiratorii, crepitaţii subcutanate.
• Astmul bronşic	Crize de dispnee paroxistică expiratorie şi tuse, sindrom de obstrucţie respiratorie joasă şi răspuns la terapia cu bronhodilatatoare.

Cauze importante de durere toracică	Criterii generale de diagnostic
• Traheita	Obstrucţie respiratorie înaltă în context febril, cu insuficienţă respiratorie progresivă care poate necesita intervenţie de urgenţă.
• Pneumonii	Durere localizată sau difuză febrilă, tuse şi expectoraţie, cu modificări percutorii şi stetacustice particulare.
• Mediastinita	Perforaţia esofagiană traumatică este cauza cea mai frecventă (corpi străini, endoscopie, intubaţie endotraheală). Tablou febril sever cu disfagie, dispnee şi tuse.
• Tumorile mediastinale	Sindrom de compresie mediastinală cu imagine radiologică sugestivă.
• Sarcoidoza	Tablouri clinice variabile în funcţie de afectarea predominantă, cu scădere ponderală, tuse, oboseală, dureri osoase, anemie. Diagnostic bioptic.
• **Tumorile pulmonare**	Rare, primare sau metastatice, cel mai frecvent în corelaţie cu masele mediastinale. Descoperiri radiologice sau cu expresie simptomatică variată (durere, febră, tuse, wheezing, scădere ponderală, astenie, anemie, anorexie, hemoptizie).
4. Tulburări esofagiene: corpi străini, achalazia, ulceraţii şi stricturi, refluxul gastroesofagian, ruptura esofagiană	
5. Factorii psihogenici	
• **Hiperventilaţia**	Durerea toracică sau senzaţia de constricţie toracică se pot asocia cu dezorientare, cefalee, parestezii ale extremităţilor şi spasm carpopedal.
• Reacţii de conversie	Anxietatea şi stresul pot produce durere toracică, mai ales dacă există un membru al familiei cu o durere toracică prin boală cardiacă.
• Simulaţia, globus hystericus	
6. Boli neurologice	
• **Compresia medulară**	Compresia măduvei spinării sau a rădăcinilor se poate produce prin tumori sau abcese sau prin tasare vertebrală.
7. Durerea extratoracică şi referita: colecistita, pancreatita, hernia hiatală, boala ulceroasă, pseudochistul pancreatic, pilorospasmul, leucemii, limfoame, litiaza urinară.	

14.2.3. Durerea abdominală

Durerea abdominală este cea mai frecventă problemă pediatrică, prezentând o mare varietate de cauze.

Percepţia durerii abdominale la copil este nuanţată individual, mulţi copii dezvoltând o toleranţă pentru acest simptom. Din acest motiv, evaluarea unui copil cu durere abdominală cronică este dificilă. Durerea abdominală funcţională (fără o bază organică) poate fi mai puternic percepută decât una organică. Ea este, însă, lipsită de semne şi simptome specifice, de tulburarea creşterii, iar examenul fizic minuţios (inclusiv tuşeul rectal) şi anamneza rămân negative (89).

Două tipuri de fibre nervoase transmit stimuli nervoşi din abdomen: fibrele A, din piele şi muşchi, care dimensionează şi localizează bine zona dureroasă, şi fibrele C, de la viscere, peritoneu şi muşchi neted, care localizează insuficient durerea şi dau aspectul de durere surdă. Stimulii dureroşi cu origine în ficat, pancreas, tract biliar, stomac, duoden şi ileon provoacă o durere proiectată în epigastru; durerea din intestinul subţire distal, cec, apendice şi colon proximal este percepută periombilical; intestinul gros, tractul urinar şi organele pelvisului proiectează durerea suprapubian. Impulsurile parietale traversează fibrele C şi neuronii corespunzători dermatoamelor D6 – L1; durerea, în acest caz, este mai localizată şi mai intensă decât durerea viscerală. Stimulii dureroşi din intestin sunt reprezentaţi, de obicei, de tensiune sau contracţie. Inflamaţia acţionează prin scăderea pragului pentru durere, iar ischemia – prin metaboliţi tisulari eliberaţi în vecinătatea terminaţiilor nervoase.

Durerea abdominală se poate împărţi în două mari categorii, între care există totuşi numeroase situaţii de suprapunere:

- Durerea abdominală acută: apare brusc, este puternică şi afectează starea generală.
- Durerea abdominală recurentă: este definită ca prezenţa a cel puţin 3 episoade dureroase în interval de 3 luni şi trebuie diferenţiată, ca atare, de durerea abdominală episodică; ea este mai puţin intensă, însă afectează activitatea copilului.

La sugar este posibil doar diagnosticul de suspiciune de durere abdominală. Ea se manifestă prin ţipăt sau plâns persistent, iritabilitate, flexia coapselor pe abdomen şi frecarea călcâielor. Refuzul alimentaţiei este constant, iar părinţii acuză schimbarea comportamentului copilului.

Evaluarea durerii abdominale cuprinde în primul rând date asupra istoricului durerii: se vor preciza sediul, iradierea, durata, caracteristicile, modul de debut; alte date de istoric vor preciza introducerea de alimente noi în ultima perioadă, calitatea apetitului, dieta din ultimele 24 de ore. Vor fi cercetate prezenţa tusei, vărsăturilor, aspectul urinei şi al scaunului. Simptomatologia sistemică poate constitui, în unele cazuri, tablouri de gravitate. Vor fi evaluate antecedentele personale patologice, istoricul familial şi social (dizarmonie familială, familie dezorganizată, şcolarizare dificilă). Examenul clinic sistematic şi minuţios reprezintă treapta de neînlocuit în cercetarea cauzelor de durere abdominală.

14.2.3.1. Durerea abdominală recurentă

Numeroase afecţiuni de ordin general sau local generează tablouri dureroase abdominale repetitive (tabelul 15). Frecvenţa crizelor dureroase poate fi variabilă, îmbrăcând însă, uneori, prin regularitate, aspecte habituale, uneori greu de diagnosticat.

Tabelul 15. *Principalele cauze de durere abdominală recurentă la copil*

Cauze de durere abdominală recurentă	Criterii generale de diagnostic
I. Cauze obişnuite	
• Durerea abdominală cronică nespecifică a copilului	În general, la copii de 5-12 ani, ca „dureri de burtă" cronice. Rău delimitată, vagă, în regiunea periombilicală. Episoade dureroase cu durata mai mică de 1 oră, în care copiii stau culcaţi şi sunt palizi; după accesul dureros îşi revin de parcă nu s-ar fi întâmplat nimic. Nu interferează creşterea şi apetitul. Istoric familial de durere abdominală. Mecanism patogenic necunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

Cauze de durere abdominală recurentă	Criterii generale de diagnostic
I. Cauze obişnuite	
• Durerea abdominală psihogenă	Reprezintă reflectarea subiectivă a unui scop precis, special : dorinţa de a lipsi de la şcoală, nevoia de atenţie sau de ajutor, sau un răspuns obişnuit la stres. Datoria medicului – dificilă, dar esenţială – este aceea de a descoperi situaţiile de forţă la care a fost supus copilul.
• Intoleranţa la lactoză	La sugar, după boli diareice acute. Dureri abdominale colicative cu meteorism abdominal postprandial şi diaree apoasă cu scaune acide. Remisiune prin excluderea lactozei din dietă.
• Sindromul de alergie – tensiune – oboseală	Durere abdominală însoţită de cefalee, iritabilitate, oboseală şi dureri ale membrelor inferioare. Complex simptomatic atribuit alergiei alimentare. Se pot încerca diete de climinare.
• Constipaţia	Cel mai frecvent, dezechilibre alimentare, tulburări educaţionale. Se vor exclude cauzele organice.
• Parazitozele intestinale	Frecvente în colectivităţi, favorizate de igiena deficitară şi de măsuri insuficiente de salubrizare. Durere cronică cu acutizări postprandiale, constipaţie sau diaree, cu deficite nutritive uneori severe.
• Colonul iritabil	Durere abdominală asociată cu diaree intermitentă şi constipaţie, fără bază organică. Aglomerare familială.
• Dismenoreea	Frecvenţă crescută în perioada imediat următoare instalării menstruaţiei, uneori în legătura cu unele procese subiacente (anomalii structurale, corpi străini, endometrita sau endometrioza).
II. Cauze mai puţin obişnuite	
• **Boala ulceroasă**	Numai 1/2 dintre aceşti copii prezintă simptomatologie clasică. Esenţiale sunt vărsăturile şi sângerările gastrointestinale.
• Aerofagia	Durere abdominală sub formă de crampe, eructaţii multiple şi flatulenţă.
• Siclemia	Crize abdominale asociate cu alte sindroame vasoocluzive.
• Bolile inflamatorii intestinale	Enterita regională – masa tumorală, predominant in fosa iliacă dreaptă, cu simptomatologie abdominală de tip obstructiv. Colita ulceroasă – diaree frecventă cu mucus şi sânge, evoluţie cronică în corelaţie cu factori psihici, rebelă la tratamentul dietetic. Diagnostic bioptic.
• Tulburări ale tractului urinar	Pielonefrita cronică, hidronefroza, ureterocelul etc. – simptomatologia abdominală poate fi predominantă (durere, tulburări de tranzit), mai ales la copilul mic.
Tratamente medicamentoase : aspirină, antibiotice, anticonvulsivante, bronhodilatatoare.	
• Organomegalii şi tumori. Hernia hiatală. Colagenozele	

Scanned with OKEN Scanner

Cauze de durere abdominală recurentă	Criterii generale de diagnostic
III. Cauze rare şi neobişnuite	
• Migrena şi epilepsia abdominală. Tumori cerebrale. Febra mediteraneană familială. Edemul angioneurotic familial. Granulomatoza Wegener. Pancreatita recurentă. Fibroza chistică. Enteropatia cu pierdere tranzitorie de proteine. Herniile liniei albe. Hiperparatiroidism. Boala Addison. Hiperlipoproteinemii. Porfirii. Intoxicaţia cu metale grele : plumb, arsenic, mercur. Tuberculoza coloanei vertebrale. Chistul coledocian. Coarctaţia de aortă. Sindromul de arteră mezenterică superioară. Angina abdominală. Tulburări de ritm cardiac. Endometrioza. Hematocolpos. Tumori spinale. Spondilodiscita.	

14.2.3.2. Durerea abdominală acută

Particulară prin bruscheţea cu care apare, durerea abdominală acută constituie un eveniment remarcabil în starea de sănătate a copilului. Alături de cauze specifice, cu diagnostic facilitat de un context clinico-biologic caracteristic, trebuie specificat faptul că toate cauzele de durere abdominală recurentă pot produce simptome acute (tabelul 16).

Tabelul 16. *Principalele cauze de durere abdominală acută la copil – sumar de corelaţii diagnostice*

Cauze de durere abdominală acută	Criterii generale de diagnostic
I. Cauze frecvente	
• Apendicita acută	Durere abdominală, febră, anorexie, vărsături. Variaţia poziţiei apendicelui poate conduce la tablouri clinice „atipice". Sindromul reactiv este cu atât mai puţin exprimat cu cât vârsta este mai mică. La copilul mic diagnosticul poate fi trecut cu vederea, cu risc crescut de peritonită.
• Adenita mezenterică	Mimează apendicita acută, dar durerea abdominală este mai puţin localizată.
• Gastroenterita	Cel mai frecvent – virală. Diaree, febră, vărsături, refuzul alimentaţiei. În toxiinfecţii alimentare sunt afectaţi şi alţi membri ai familiei sau ai colectivităţii.
• Faringita	Etiologia streptococică poate simula un abdomen acut. Examenul faringelui este obligatoriu în toate cazurile de durere abdominală acută.
• Pneumonia lobului inferior drept	Context infecţios, cu febră, junghi toracic, tuse, dispnee ; junghiul toracic poate fi înlocuit de junghi abdominal.
• Pielonefrita acută	La debut pot lipsi semnele urinare clasice, mai ales la copilul mic.
• Abuzul alimentar	Anchetă alimentară sugestivă, greaţă, vărsături.
II. Cauze mai puţin frecvente	
• Mononucleoza infecţioasă	Febra, faringita, limfadenopatie, splenomegalie, limfocitoză atipică.

Cauze de durere abdominală acută	Criterii generale de diagnostic
• Diabetul zaharat	Durerea abdominală este o manifestare de debut adesea neglijată a cetoacidozei diabetice, uneori cu aspect de abdomen acut chirurgical. Poliuria persistă chiar dacă copilul are aspect deshidratat. Respiraţia este laborioasă şi profundă.
• Hepatita	Perioade epidemice sezoniere, predominant în context de igienă deficitară. Icter sclerotegumentar, urine hipercrome, hepatomegalie.
• Boala inflamatorie pelvină. Adenita iliacă. Purpura Henoch – Schönlein. Herpes Zoster. Intususcepţia. Diverticulul Meckel. Peritonita. Obstrucţia secundară a bridelor peritoneale. Volvulus. Colecistita, litiaza biliară, hidropsul vezicular acut. Glomerulonefrita acută. Leucemii, limfoame. Reumatismul articular acut. Pancreatita acută. Hipopotasemia. Hipoglicemia. Herniile încarcerate sau strangulate. Abcese abdominale: perinefretic, subdiafragmatic etc.	
III. Cauze rare şi neobişnuite	
• Ocluzia arterei mezenterice. Torsiune sau neoplasm testicular. Sindromul nefrotic. Ascita. Colica renală. Crizele hemolitice: sferocitoza ereditară. Colagenozele – serozite. Vasculitele: periarterita nodoasă şi sindromul limfo-muco-cutanat. Pericardita. Tumorile spinale. Colestaza indusă de eritromicină. Gastroenterita eozinofilică.	

O categorie specială de cauze de durere abdominală o reprezintă categoria cauzelor traumatice (tabelul 17). Acestea impun, în majoritatea cauzelor, o supraveghere apropiată, atentă, care să surprindă cele mai precoce semne de schimbare a evolutivităţii spre tablouri clinice urgente.

Tabelul 17. *Principalele cauze de durere abdominală de origine traumatică la copil – sumar de corelaţii diagnostice*

Cauze de durere abdominală de origine traumatică	Criterii generale de diagnostic
• Suprasolicitarea sau contuzia muşchilor peretelui abdominal	Cea mai obişnuită din cauzele traumatice de durere abdominală acută. Se pot evidenţia anamnestic lovituri abdominale sau eforturi excesive.
• Ruptura sau hematomul hepatic sau splenic	Primară sau în doi timpi, cel mai frecvent după traumatisme, dar şi în hepatosplenomegalii cu diverse etiologii.
• Pseudochistul pancreatic	Durere abdominală, febră şi vărsături, cu palparea unei formaţiuni epigastrice la un anumit interval de timp după un traumatism. Amilaza serică crescută. Eventual, ascită şi revărsat pleural.
• Perforaţii ale organelor intraabdominale	Durere abdominală violentă, apărare musculară, semne vegetative, condiţii anatomice favorizante (ulcer, enterocolită, traumatism), pneumoperitoneu.

Scanned with OKEN Scanner

14.2.4. Durerea de spate

Localizarea posterioară a durerii poate reprezenta, de multe ori, un simptom de alarmă pentru o tulburare serioasă, organică sau psihogenă, mai ales la copiii preadolescenţi. Circa 85% din copiii cu durere de spate cu durată mai mare de 2 luni prezintă o leziune specifică (33% – posttraumatice, 33% – cauze legate de dezvoltare, iar 18% – infecţii sau tumori). Diagnosticul rămâne nespecific în numai 15% (tabelul 18). Ea necesită o abordare foarte atentă, în căutarea unor semne şi simptome asociate. Examinarea neurologică şi evaluarea funcţiilor de continenţă sfincteriană sunt absolut necesare. Semnele de alarmă pentru o durere de spate sunt durerea persistentă sau în creştere, prezenţa simptomelor generale (febra, stare de rău, scădere ponderală), prezenţa unui tablou neurologic, disfuncţie colică sau vezicală, vârsta tânără (mai ales sub 4 ani) şi încurbarea stângă dureroasă a coloanei vertebrale toracice (86).

Tabel 18. *Principalele cauze de durere de spate la copil – sumar de corelaţii diagnostice*

Cauze de durere de spate	Criterii generale de diagnostic
1. Traumatisme	
• Suprasolicitare musculară sau ligamentară	Probabil, cea mai obişnuită cauză. Risc de investigaţii excesive. Anamneza atentă identifică diagnosticul.
• Prolapsul discului intervertebral	Neobişnuit la copil. Aproape întotdeauna se evidenţiază un traumatism în antecedente.
2. Infecţii	
• Mialgia	Variate etiologii infecţioase – bacteriene sau virale.
• Infecţia tractului urinar ± litiaza urinară	Copilul mare poate prezenta o simptomatologie asemănătoare adultului.
• Spondilodiscita	Durerea de spate iradiază în flancuri, abdomen şi în membrele inferioare. Subfebrilitate, iritabilitate, refuzul mobilizării, limitarea mişcărilor coloanei vertebrale.
• Osteomielita vertebrală	Tumefacţie şi durere locală. Semne sistemice.
• Tuberculoza vertebrală	În context de impregnaţie bacilară – durere cu caracter persistent şi alterarea arhitectonicii coloanei vertebrale şi a toracelui.
• Abcesul epidural	Semne inflamatorii locale; parapareză, tulburări senzitive şi de continenţă sfincteriană.
• Mielopatia acută transversă	Infecţie de căi aeriene superioare în antecedente. Slăbiciune progresivă până la parapareze şi paralizii.
• Osteomielita iliacă	Durere în punct fix la palparea iliacă, iradiată în micul bazin, semne inflamatorii locale şi febră. La sugar, simptomatologie ştearsă şi necaracteristică (iritabilitate, diaree, inapetenţă, absenţa febrei sau hipotermie).
• Artrita sacroiliacă	În context infecţios sau ca implicare în bolile autoimune.
3. Neoplazii	
• Tumori benigne	Osteomul osteoid – debut gradat al durerii de spate, accentuată noaptea şi diminuată de Aspirină. Osteoblastomul benign. Granulomul eozinofil.

Cauze de durere de spate	Criterii generale de diagnostic
• Tumori maligne	Sarcomul Ewing. Sarcomul osteogenic.
• Metastaze tumorale	Neuroblastom. Tumora Wilms.
• Tumori ale măduvei spinării	Cel mai frecvent – glioame, neurofibroame, teratoame, lipoame. Semne de compresie medulară.
• Leucemii şi limfoame	Adenohepatosplenomegalie cu modificări sanguine caracteristice.
4. Anomalii osoase	
Osteocondroza vertebrală (boala Scheuermann)	Cifoză dorsală inflexibilă, cu durere de intensitate variabilă în zona coloanei vertebrale dorsale. Complicaţii neurologice rare. Diagnostic radiologic.
• Spondiloliza şi spondilolistezis	Dureri de spate joase cu contractură musculară paravertebrală şi limitare funcţională. Cel mai frecvent – L5/S1, cu dureri sciatice. Mai frecvent reducerea lordozei lombare decât accentuarea sa şi cifoza sacrală. Evaluare radiologică.
• Osteoporoza	Asociată în sindromul Cushing, osteogeneza imperfecta, homocistinurie, sindromul Turner, malabsorbţie, imobilizare prelungită. Primitivă, idiopatică – la copii de 8-14 ani, autolimitată.
• Scolioza	Mai ales toracică stângă.
5. Cauze variate	
• **Durerea psihogenă**	Poate apare reacţional, în situaţii stresante. Discordanţă simptomatico-obiectivă. Istoric relevant.
• Spondilita anchilozantă	De obicei, la băieţi.
• Anemii hemolitice cronice. Calcificarea discului intervertebral. Malformaţii arteriovenoase medulare. Distrofiile musculare. Displazia epifizară multiplă.	

Un alt criteriu orientativ pentru etiologia durerii de spate este sexul pacientului (tabelul 19). Anumite afecţiuni apar mai frecvent la băieţi, altele fiind întâlnite în special la fete.

Tabelul 19. *Repartiţia pe sexe a cauzelor ce determină durere de spate (adaptat după 11)*

Sex	Afecţiuni
Băieţi	Spondiloartropatii
	Osteomielita vertebrală
	Tumori benigne şi maligne
	Boala Paget
	Fibroza retroperitoneală
	Ulcer peptic
Fete	Polimialgie reumatismală
	Fibromialgia
	Afecţiuni paratiroidiene
Frecvenţă egală pe sexe	Boală inflamatorie intestinală
	Afecţiuni hipofizare
	Endocardita infecţioasă

Scanned with OKEN Scanner

14.2.5. Durerea de membru inferior

Cele mai multe cauze de durere localizată la nivelul membrelor inferioare sunt, probabil, corelate cu traumatismele locale şi cu efortul, cu evoluţie benignă. Persistenţa sau agravarea prin repetare şi creştere în intensitate impun investigarea unor cauze subiacente cu prognostic mai puţin favorabil (tabelul 20) (14).

Evaluarea cuprinde date asupra caracteristicilor durerii (durata de timp de când este prezentă, factori agravanţi şi amelioratori, interferenţa cu activitatea şi funcţia membrului inferior, caracterul şi intensitatea acesteia etc.) şi asupra simptomelor asociate (febră, scădere ponderală, stare depresivă, tulburări de somn, simptomatologie digestivă, miastenie). Vor fi evaluate atent antecedentele heredocolaterale asupra existenţei de boli musculoscheletice, ca şi circumstanţele sociale şi emoţional-educaţionale în care a debutat simptomatologia dureroasă (12).

Tabelul 20. *Principalele cauze de durere de membru inferior la copil – sumar de corelaţii diagnostice*

Cauze de durere de membru inferior	Criterii generale de diagnostic
A. Cauze nereumatismale :	
• Durerea idiopatică sau „de creştere"	Obişnuit, intermitentă şi bilaterală, localizată profund, în coapsă şi molet. Apare în orice moment al zilei/nopţii, mai frecvent la adormire sau trezire. Durata este de 30-60 minute şi poate răspunde la masaj, căldură locală sau la analgezice. Fără simptomatologie sistemică. Investigaţii biologice şi imagistice normale. Etiologic sunt incriminate traumatismele, alergii alimentare necunoscute, factori emoţionali.
• Traumatisme	– contuzii musculare sau osoase ; – fracturi ; – fracturi patologice (chisturi osoase, arii de displazie fibroasă) ; – osteoporoza (sindrom Cushing, osteogenesis imperfecta, sindroame de malabsorbţie etc.). Osteoporoza idiopatică juvenilă are debutul între 8 şi 14 ani şi este autolimitată ; – injecţii intramusculare.
• Sindroame de hipermobilitate articulară	▪ Hipermobilitatea generalizată ▪ Piciorul plat. ▪ Genu recurvatum. ▪ Luxaţia rotuliană habituală. Pentru diagnostic – trei caracteristici clinice dintre : – Posibilitatea atingerii feţei anterioare a antebraţului cu policele. – Hiperextensia degetelor mâinii paralel cu faţa dorsală a antebraţului. – Hiperextensia cotului sau a genunchiului mai mult de 10 grade. – Flexie dorsală excesivă a gleznei şi abducţie şi pronaţie exagerată a piciorului.

Scanned with OKEN Scanner

Cauze de durere de membru inferior	Criterii generale de diagnostic
• Leucemii şi limfoame	Poate fi simptom precoce, neînsoţit de febră, scădere ponderală sau adenopatie.
• Tumori osoase maligne	Durere persistentă, cu creştere treptată în intensitate, localizată osos (impune radiografia). Cele mai frecvente : – Sarcom osteogenic. – Tumora Ewing.
• Tumori osoase benigne	– Osteomul osteoid – durere agravată noaptea, calmată de aspirină şi modificări radiologice caracteristice. – Osteoblastomul benign – întindere mai mare, durere prost localizată şi tablou radiologic caracteristic.
• Tumori osoase metastatice	Cel mai frecvent – neuroblastomul.
• Infecţii şi inflamaţii	Osteomielita, miozite, tuberculoza, sifilisul, trichineloza.
• Alte cauze : Scorbut. Hipervitaminoza A. Boala Caffey. Siclemia. Boala Gaucher. Boala Engelmann. Displazia epifizară multiplă. Acidoza tubulară renală. Sindromul Ehlers – Danlos. Pseudoxanthoma elasticum.	
B. Cauze reumatismale :	
• Artrita cronică juvenilă	Durere predominant articulară, asociind durere musculară şi alte manifestări sistemice. Criterii de diagnostic : – vârsta de debut mai mică de 16 ani ; – artrita uneia sau mai multor articulaţii ; – durata mai mare de 6 săptămâni ; – definirea tipului evolutiv în primele 6 luni ; – excluderea altor forme de artrită.
• Reumatismul articular acut	Artrita migratorie autolimitată şi nedistructivă urmând unei infecţii streptococice, cardita şi alte manifestări sistemice definite în criteriile Jones.
• Lupusul eritematos sistemic	Artrită însoţită de erupţie cutanată, fotosensibilitate, febră, astenie şi tulburări nervoase în context biologic disimun caracteristic.
• Dermatomiozita	Slăbiciune musculară simetrică, modificări cutanate caracteristice, creşterea uneia sau mai multor enzime de provenienţă musculară striată, electromiografie cu traseu de miopatie şi denervare, biopsie musculară cu necroză şi inflamaţie.
• Sclerodermia	– localizată : sinovită cu distribuţie pauci/poliarticulară în evoluţie ; – sistemică : îngroşare cutanată progresivă şi simetrică, fenomen Raynaud, manifestări pulmonare, cardiace, gastrointestinale şi renale, artralgii şi contracturi articulare.

Scanned with OKEN Scanner

Cauze de durere de membru inferior	Criterii generale de diagnostic
• Purpura Henoch – Schönlein	Artrită ce interesează câteva articulaţii, autolimitată şi nedistructivă, înscrisă în context caracteristic (erupţie cutanată, durere abdominală, nefrită, uneori edeme).
• Alte cauze: Bolile inflamatorii intestinale. Artrita psoriazică. Sarcoidoza. Sindromul Stevens – Johnson. Boala Kawasaki. Hepatita cronică activă. Sindromul Sjögren. Sindromul Reiter. Sindromul Behçet. Granulomatoza Wegener.	

Durerea care se agravează rapid atrage atenţia asupra unor cauze acute – infecţioase, traumatice sau maligne – având un istoric scurt cu adresabilitate imediată la medic. Durerea persistentă (mai mult de câteva zile) este mai puţin probabil corelată cu o cauză septică sau traumatică; agravarea treptată timp de mai multe luni sugerează o boală inflamatorie cronică, o cauză mecanică sau psihogenă.

Variaţia diurnă a durerii este caracteristică pentru unele boli: inflamaţia articulară produce durere şi redoare matinală sau după o perioadă de inactivitate fizică. Durerea nocturnă este tipică pentru „durerile de creştere", osteomul osteoid şi unele boli inflamatorii. Activitatea zilnică diminuează durerea produsă de inflamaţie şi o agravează pe cea produsă de factori mecanici.

Pentru diagnostic sunt utile observarea poziţiilor antalgice, prezenţa atrofiei musculare, efectul analgezicelor (antiinflamatoare nesteroidiene, codeina, morfinice). Durerile psihogenice nu răspund la aceste tipuri de medicamente.

Examinarea clinică impune precizarea localizării (ţesut moale, os, articulaţie), a faptului dacă există şi alte localizări dureroase, asocierea de semne inflamatorii sau modificări anatomice locale. Determinarea forţei musculare este foarte importantă, deoarece, la copilul cu durere musculo-scheletală de origine psihogenă, aceasta este normală.

14.2.6. Durerea oncologică

Tipurile de durere întâlnite la pacienţii cu neoplazii sunt:

1. Durere acută:
   - Determinată de manevre diagnostice – puncţie medulară sau lombară
   - Determinată de terapie – tratament chirurgical, chimioterapie, manevre invazive
2. Durere cronică:
   - Determinată de creşterea tumorii
   - Efecte secundare ale tratamentului – neuropatii, fibroze
3. Durere cronică preexistentă
4. Durere determinată de neoplazie, asociată cu moarte iminentă

Între adulţii şi copiii cu cancer există diferenţe de ordin epidemiologic, importante pentru abordarea şi tratarea durerii; la adulţi predomină carcinoamele, în timp ce la copil sunt frecvente leucemiile şi sarcoamele (tabelul 21).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21. *Sindroame dureroase determinate de tumori la pacienții cu cancer (31)*

Cauza	Caracterele durerii
Infiltrarea osului de către tumoră	Durere constantă ± mialgie
Fracturi metastatice în apropierea nervilor	Durere acută ± spasm muscular
Fractura corpilor vertebrali	Durere de spate sau coccis ± deficit neurologic
Infiltrarea sau compresiunea nervilor de către tumoră:	
– Nervi periferici	Arsuri, parestezii, durere lancinantă
– Plexuri sau rădăcini nervoase	Durere radiculară
– Carcinom meningeal	Cefalee, redoarea cefei, deficit neurologic (nervi cranieni)
– Compresiune medulară	Durere severă de ceafă și spate cu deficit al neuronilor motori superiori
Obstrucție gastrointestinală sau genito-urinară	Durere surdă, greu localizabilă, asociată cu crampe
Visceromegalie, invazie tumorală a organelor din torace/abdomen/pelvis	Durere surdă, greu de precizat
Întinderea periostului sau fasciilor	Durere severă, localizată
Inflamație	Durere acută, localizată
Hipertensiune intracraniană	Cefalee, greață sau vărsături, modificări de comportament

Durerea din cancer este un amestec complex de senzații neplăcute de ordin fizic, emoțional și spiritual. După cum a fost descrisă mai sus, durerea fizică este multifactorială, agravată de lipsa somnului, care declanșează un cerc vicios: furie – depresie – anxietate (fig. 4).

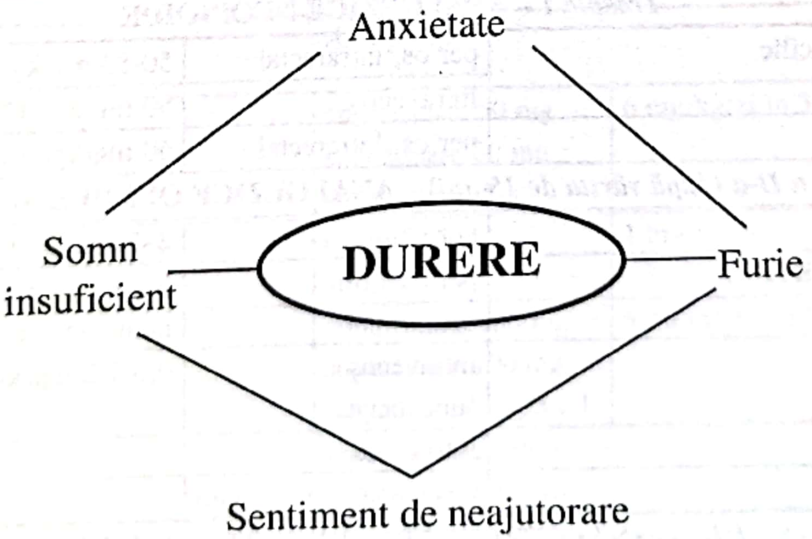


Figura 4. *Efectele emoțiilor și somnului supra durerii (adaptat după 31)*

14.3. Tratamentul durerii

În abordarea durerii la copil, mijloacele medicamentoase şi cele nemedicamentoase trebuie utilizate cu maximă eficienţă şi la întreaga capacitate, astfel încât combaterea acesteia să fie optimă (92). Apelul la medicamente nu trebuie întârziat în faţa unei dureri care impietează asupra comportamentului şi activităţii copilului, iar metodele nemedicamentoase vor fi adăugate pentru a spori eficienţa acestora (29).

14.3.1. Tratamentul medicamentos

Abordul medicamentos (tabelul 22) al durerii presupune o utilizare riguroasă şi atentă a analgeticelor. În acest scop au fost impuse anumite reguli:

- calea de administrare de preferat este, în situaţii cronice, cea orală sau rectală; postoperator este recomandată calea intravenoasă;
- se evită căile intramusculară şi subcutanată;
- alegerea analgezicului se corelează cu intensitatea durerii;
- abordarea palierelor analgezice este treptată, numai în cazul ineficienţei unei trepte inferioare;
- se pot asocia analgezice de pe paliere diferite, cu rezultate sinergice şi potenţatoare;
- analgezicele de pe treapta a II-a sunt puţin adaptate copilului;
- analgezia trebuie făcută sistematic, astfel încât durerea să nu mai apară;
- se utilizează tratamentele adjuvante.

Tabelul 22. *Medicamente utilizate în abordarea durerii la copil (adaptat după 31)*

Treapta I **– ANALGEZICE NEOPIOIDE**		
Acid acetilsalicilic	per os, intrarectal	50-80 mg/kg/zi
	intravenos	50 mg/kg/zi
Paracetamol	per os, intrarectal	60 mg/kg/zi în 4-6 prize
Treapta a II-a (după vârsta de 15 ani) **– ANALGEZICE OPIOIDE SLABE P.O.**		
Codeina	per os	2-4 mg/kg/zi
Dextropropoxifen	per os	3-10 mg/kg/zi în 3-4 prize, numai la copii >15 ani
Nalbufina	intravenos subcutanat intrarectal	0,8-1,2 mg/kg/zi în 4-6 prize
Fortral	neadaptat pentru copil	
Treapta a III-a **– ANALGEZICE OPIOIDE PUTERNICE PARENTERAL**		
Morfina1	per os	0,5-1 mg/kg/zi până la 10-20 mg/kg/zi în 6 prize/zi, la 4 ore

Scanned with OKEN Scanner

Treapta a III-a – ANALGEZICE OPIOIDE PUTERNICE PARENTERAL		
Petidina2	intravenos	0,6-1,5 mg/kg, în doză unică, maxim 6 mg/kg/zi
1 – medicament de bază ; se administrează sub formă de poţiune, care se dozează după vârsta copilului ; doza insuficientă se suplimentează cu 50%, până la analgezie suficientă ; ulterior, se poate trece la forme cu eliberare lentă şi administrare mai rară ; intravenos – doze 1/2 faţă de cele orale, hetero- sau autoadministrate (la copilul mare). 2 – preferată în cazul stazei gastrice. Utilizarea morfinicelor impune combaterea constipaţiei, a greţurilor şi a vărsăturilor.		
Treapta a IV-a – TERAPIE INVAZIVĂ (blocaj nervos neurolitic, anestezie intratecală şi epidurală)		
MEDICAMENTE ADJUVANTE		
Corticosteroizii **(dexametazona, metiprednisolon)** Rezervaţi pentru durerea din stadiile terminale, determinând ameliorarea stării generale, stimularea apetitului, combaterea senzaţiei de greaţă, efect euforic.		
Antiinflamatoarele nesteroidiene Indicaţii largi.		
Acid tiaprofenic	comprimate 100 mg	10 mg/kg/zi în 3 prize
Ibuprofen	comprimate 200/400/500 mg soluţie 100 mg/5 ml	25 mg/kg/zi în 3-4 prize
Naproxen	comprimate 250 mg supozitoare 250 mg	10 mg/kg/zi în 2 prize
Diclofenac	comprimate 25/50 mg supozitoare 25 mg	2-3 mg/kg/zi în 2-3 prize
Acid niflumic	capsule 250 mg supozitoare 400 mg	40-80 mg/kg/zi în 2-3 prize
Antispasticele		
Tiemonium	comprimate 50 mg supozitoare 20 mg sirop 10 mg/5 ml	6 mg/kg/zi în 3 prize
Butilhioscina	comprimate sirop	1 mg/kg/zi
Trimebutina	comprimate 100 mg supozitoare 100 mg suspensie 24 mg/5 ml	5-10 mg/kg/zi în 2-3 prize
Antidepresivele triciclice Indicate în durerea de tip neuropatic.		
Amitriptilina	tablete, sirop	Iniţial 0,2-0,5 mg/kg/zi, creşte gradat cu 0,25 mg/kg la fiecare 5-7 zile. Întreţinere 0,2-3,0 mg/kg (10-150 mg)

Scanned with OKEN Scanner

Treapta a IV-a – **TERAPIE INVAZIVĂ** (blocaj nervos neurolitic, anestezie intratecală şi epidurală)		
MEDICAMENTE ADJUVANTE		
Corticosteroizii **(dexametazona, metiprednisolon)** Rezervaţi pentru durerea din stadiile terminale, determinând ameliorarea stării generale, stimularea apetitului, combaterea senzaţiei de greaţă, efect euforic.		
Anticonvulsivantele Indicate în durerea lancinantă tip neuropatic.		
Carbamazepin	tablete, suspensie	<6 ani : iniţial 5-10 mg/kg/zi, creşte cu <20 mg/kg/zi/ săptămână. 6-12 ani : iniţial 10 mg/kg/zi (max 100 mg/doză × 2/zi), creşte 10 mg/kg/zi/săptămână. >12 ani : iniţial 200 mg × 2/ zi, creşte 200 mg/zi/săptămână (max 1,6-2,4 g/zi)
Gabapentin	tablete	Iniţial 5 mg/kg sau 300 mg p.o. Ziua 2 : 5 mg/kg × 2/zi Ziua 3 : 5 mg/kg × 3/zi, total 8-35 mg/kg/zi
Alte medicamente		
Mexiletin (antiaritmic cu structură similară lidocainei ; potenţează opioizii, anticonvulsivantele şi antidepresivele)	tablete	Iniţial : 2-3 mg/kg/zi (150-200 mg) Creşte cu 0,5 mg/kg (sau 25-50 mg) în 2-3 săptămâni. Întreţinere : 2-8 mg/kg/zi (150-400 mg), max 1800 mg/zi
Clonidina ($\alpha_2$agonist cu efect antineuropatic)	tablete, forma i.v. pentru administrare epidurală şi intratecală	p.o. : 2-4 µg/kg la 4-6 ore Epidural : 0,5-2 µg/kg/oră
EMLA (mixtură de anestezice locale) – indicată în durerea cutanată	cremă	Doză pentru aplicare unică <10 kg : 100 cm² 10-20 kg : 600 cm² >20 kg : 200 cm²
Capsaicină (derivat de ardei iute, anestezic local prin depletizarea terminaţiior nervoase de substanţă P)	cremă 0,025-0,075%	Aplicaţii locale pe aria dureroasă de 3-4 ori/zi, 1 lună.

Scanned with OKEN Scanner

14.3.2. Tratamentul nemedicamentos

Utilizarea de metode nemedicamentoase completează ansamblul îngrijirilor acordate unui copil cu o afecţiune dureroasă. Se porneşte de la câteva principii:

- Gruparea îngrijirilor, pentru eliberarea copilului către activităţi proprii.
- Respectarea somnului.
- Supravegherea membrelor imobilizate.
- Alinarea şi mângâierea copilului.
- Evitarea injecţiilor intramusculare.

Copiii colaborează cu adultul în aplicarea unor strategii de control al durerii, care le stimulează imaginaţia (74). Aplicate în funcţie de vârstă, metodele cognitive şi comportamentale de tratare a durerii se bazează pe imaginaţia nativă a copilului şi gradul înalt de sugestibilitate (tabelul 23). Tehnicile comportamentale, cum ar fi relaxarea musculară progresivă, tehnici de respiraţie şi simpla sugestie distrag atenţia de la manevra dureroasă şi reduc tensiunea musculară, durerea şi anxietatea.

Tabelul 23. *Metode cognitive şi comportamentale în tratamentul durerii*

Metode cognitive şi comportamentale	Vârsta
Măsuri de consolare Liniştire Înfăşare Masaj Mângâiere Muzică Soluţie de sucroză	Sugar
Distragerea atenţiei Caleidoscop Poveşti Baloane de săpun Jucării Jocuri video	2-6 ani
Sugestii Mănuşa magică Pătura magică Cravaşa care biciuie durerea Jocuri video	6-10 ani
Tehnici de respiraţie Obişnuit Uşor Ritmic Adânc	2-7 ani 7-18 ani

Scanned with OKEN Scanner

Metode cognitive şi comportamentale	Vârsta
Stimulare ghidată a imaginaţiei Muzică Imagini afective (supereroi) Imaginarea unui loc special	>4 ani
Relaxare musculară progresivă	> 6 ani
Hipnoză	> 4 ani (succesul acestei proceduri creşte cu vârsta)

Durerea începe o dată cu viaţa. Ea este resimţită de la vârste foarte fragede, iar absenţa limbajului ca sistem de semnalizare nu lasă copilul fără mijloace în anunţarea suferinţei sale. Solidaritatea adultului cu mica fiinţă umană trebuie să se manifeste şi prin tratamentul durerii.

Durerea la copil – realitate incontestabilă – este un domeniu cu multe necunoscute, larg deschis cercetării.

Bibliografie

1. Ambuel, B., Hamlett, K.W., Marx, C.M. – „Assessing distres in pediatric intensive care environments: the comfort scale", *J. Pediatr. Psychol.*, 1992, 17, p. 95.
2. Anand, K.J.S., Carr, D.B. – „The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stres, and analgesia in newborns and children", *Pediatr. Clin. North Am.*, 1989, 36, pp. 795-822.
3. Anand, K.J.S., Craig, D.B. – „New perspective on the definition of apin", *Pain*, 1996, 67, p. 3.
4. Anand, K.J.S., Hickey, P. – „Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery", *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, p. 1.
5. Annequin, D., Tourniaire, B., Massiou, H. – „Migraine and headache in childhood and adolescence", *Pediatr. Clin. North Am.*, 2000, 47 (3), pp. 617-631.
6. Beyer, J.E., Denyes, M.J., Villaruel, A.M. – „The creation, validation and continuing development of the Oucher: a measure of pain intensity in children", *J. Pediatr. Nurs*, 1992, 7, p. 335.
7. Beyer, J.E., Knott, C.B. – „Construct validity estimation for the African – American and Hispanic versions of the Oucher Scale", *J. Peditr. Nurs*, 1998, 13, p. 20.
8. Bieri, D., Reeve, R.A., Champion, G.D. *et al.* – „The face pain scale for the self assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation and preliminary investigation for the ratio scale properties", *Pain*, 1990, 41, p. 139.
9. Bille, B. – „Migraine in school children", *Acta Pediatr.*, 1962, 51 (suppl. 136), p. 14.
10. Blauer, T., Gerstmann, D. – „A simultaneous comparison of three neonatal pain scales during common NICU procedures", *Clin. J. Pain.*, 1998, 14, pp. 39-47.
11. Borestein, D.G. – „Low back pain", in J.H. Klippel, P.A. Dieppe (eds), *Low Back Pain*, 2nd ed., Mosby, 1998, p. 32.
12. Bowyer, S.L., Hollister, J.R. – „Limb pain in childhood", *Pediatr. Clin. North Am.*, 1984, 31, p. 1053.
13. Broadman, L.M., Rice, L.J., Hannallah, R.S. – „Testing the validity of an objective pain scale for infants and children", *Anesthesiol.*, 1988, 69, p. 770.
14. Cassidy, J.T., Petty, R.E. (eds) – *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3rd ed., W.B. Saunders Company, 1995.
15. Chambers, C.T., Craig, K.D. – „An intrusive impact of anchors in children's faces pain scales", *Pain*, 1998, 78, pp. 27-37.
16. Collin, C., Hoekaday, J.M., Waters, W.E. – „Headache and school absence", *Arch. Dis. Child.*, 1985, 60, pp. 245-247.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

DUREREA LA VÂRSTNICI

Jan Hurjui,
Ostin C. Mungiu, Gabriela Tiţu

15.1. Generalităţi

Din 1988, Organizaţia Mondială a Sănătăţii înscrie între primele cinci probleme prioritare de sănătate ale perioadei actuale îmbătrânirea populaţiei, alături de bolile cardiovasculare, cancer, SIDA şi alcool.

În 1890, Gh. Marinescu a descris primul ceea ce s-a numit ulterior „placa senilă”.

Populaţia peste vârsta de 65 de ani reprezintă în România 11,1% din totalul de 22.786.000 de locuitori (1997). Pentru 2003, prognoza cheltuielilor pentru vârstnici este 66% din totalul resurselor financiare din anul respectiv. Asistenţa vârstnicilor în familie este deocamdată la nivel de iniţiativă (13).

Referitor la „casele de bătrâni”, nu este lipsit de interes să menţionăm că în România există astăzi doar 38 de aziluri (cămine) cu 3522 de locuri, ceea ce reprezintă 0,09% din totalul populaţiei vârstnice. La acestea trebuie adăugate cele 69 de cămine-spital cu 11.228 de locuri, ceea ce înseamnă un total de 107 instituţii cu 14.750 de locuri, adică 0,32% din populaţia vârstnică (2).

Asistenţa durerii în aceste instituţii este, prin urmare, fără semnificaţie.

15.2. Definiţia durerii

Definiţia durerii aparţine International Association for the Study of Pain (IASP): „Durerea este o experienţă senzorială şi emoţională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potenţială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune” (1994); aşadar durerea este un fenomen complex, cuprinzând aspectele cognitive, emoţionale şi de reacţie (5).

În acelaşi timp, durerea este un semnal. Dacă mecanismele producerii durerii rămân aceleaşi ca la adultul tânăr, diferenţele existente pot fi apreciate în raport de percepţia durerii legată de nocicepţie. În afectările tisulare grave se întâlnesc mai frecvent cazurile „fără percepţie dureroasă”; altă posibilitate este cea a durerii fără focar nociceptiv.

Factorii determinanţi identifică fie factori nociceptivi, fie non-nociceptivi (de exemplu: mecanismele neuropatice persistente, fără alterări tisulare), fie determinanţi psihopatologici.

Căile implicate in nocicepţie sunt aceleaşi la adultul tânăr ca şi la vârstnic, nivelul mediatorilor poate fi însă diferit. Sunt esenţiale diferenţele în relatarea durerii; se pot întâlni mai multe situaţii; a) reticenţa de a răspunde la orice stimul şi/sau b) stoicism în faţa durerii; c) experienţa pacientului în a raporta durerea care poate merge până la nerecunoaşterea ei (de aici apare posibilitatea de a nu trata durerea!). Exemplele sunt numeroase şi nu insistăm asupra lor, ele reprezentând capitole întregi, separate cel puţin didactic: durerea abdominală, toracică, lombară etc.

Cei care tratează durerea la vârstnici trebuie să cunoască şi să ţină seama de o serie de modificări specifice care ţin fie de senectutea normală, fie de perturbările din cadrul afecţiunilor existente.

15.3. Particularităţi ale organismului vârstnicului ce interferează cu fenomenul nociceptiv

La nivelul sistemului nervos scade reactivitatea şi diminuează sensibilitatea ţesuturilor şi organelor faţă de factorii nervoşi; în paralel, creşte însă sensibilitatea tisulară la factorii umorali.

După Frolkis, citat de (25), ***la vârstnici ar exista o prevalenţă a reglării umorale indirecte faţă de reglarea directă nervoasă.***

Deficienţa de reglare nervoasă ar avea ca bază infracelulară alterarea primară a reglării genetice intraneuronale (în genele de reglare). Urmarea ar fi, prin erorile de biosinteză proteică, hiperpolarizarea membranară neuronală însoţită de modificări funcţionale. Ipoteza este susţinută de dovezi experimentale obţinute la animale bătrâne la care doze mici de inhibitori ai sintezei de proteine previn dezvoltarea hiperpolarizării de membrană.

Alte perturbări funcţionale ale sistemului nervos sunt:

- slăbirea legăturii dintre ţesuturi şi SNC;
- slăbesc mecanismele de inhibiţie internă, iar consecinţa este perturbarea proceselor nervoase fundamentale;
- la nivelul unor structuri, creşte excitabilitatea, în timp ce în altele scade;
- creşte sensibilitatea centrilor nervoşi la factori umorali (serotonină, acetilcolină, catecolamine şi unii hormoni ca tiroxină şi insulină);
- scade adaptarea răspunsului la intensitatea excitantului;
- diminuează capacitatea de a genera şi transforma excitaţia;
- scade gradat conducerea în fibrele motorii;
- prin alterarea aparatelor receptoare periferice şi prin scăderea funcţionalităţii proiecţiilor corticale ale analizatorilor este afectată funcţia receptoare;
- diminuează funcţia sinaptică;
- reducerea impulsurilor aferente este urmată de atrofia celulelor ganglionare, iar prin scăderea funcţiei formaţiei reticulate activatoare diminuează tonusul cortical, fenomen confirmat prin explorarea fenomenelor bioelectrice corticale (Mankovsky);
- sensibilitatea faţă de diferitele efecte ale mediatorilor se modifică atât prin reducerea numărului receptorilor specifici, cât şi prin afectarea unor enzime:
  - pentru sistemul colinergic scade activitatea colin-acetilazei, se reduce concentraţia colin-esterazei în organe şi creşte sensibilitatea celulară la acetilcolină;
  - pentru sistemul adrenergic, creşte sensibilitatea unor ţesuturi ca inima, vase, muşchi scheletic la catecolamine, datorită modificărilor unor enzime implicate în formarea şi inactivarea mediatorului.

La vârstnici, la nivelul cornului dorsal medular unde fac sinapsă aferenţele nociceptive primare scade numărul receptorilor şi afinitatea situsurilor de cuplare cu drogurile. Îmbătrânirea normală presupune reduceri ale numărului de neuroni, ca şi ale conexiunilor acestora.

Se modifică compoziţia corpului cu scăderea volumului de apă, a masei musculare, a osului şi a volumului viscerelor.

Toate aceste modificări afectează nutriţia, metabolismul şi farmacodinamia drogurilor. O perturbare metabolică, scăderea serum-albuminelor o dată cu vârsta şi, acolo unde este cazul, datorită malnutriţiei şi/sau unei afecţiuni hepatice, permite ca în sânge, concentraţia drogurilor libere să fie mare, ceea ce măreşte potenţiala toxicitate a acestora.

Persoanele vârstnice au răspuns imun deprimat şi prezintă mai rar febră în stările infecţioase.

Contrar credinţei populare, vârstnicii nu sunt mai puţin sensibili la durere, pe care o percep însă diferenţiat de alte vârste, cu mai multă resemnare.

Studii privind testarea pragului dureros la vârstnicii peste 75 de ani nu arată modificări pentru excitanţi cum sunt excitaţia termică şi curentul electric, dar este dovedit că sensibilitatea dureroasă prin stimulare mecanică (presiune) creşte o dată cu vârsta. Studii comparative pe loturi de vârstnici şi tineri privind durerea după aplicarea tegumentară de capsaicină au arătat diferenţe mari între latenţa la tineri şi la vârstnici la care timpul de latenţă a fost mai lung. Dar, o dată instalată durerea, nu s-au mai înregistrat diferenţe între cele două grupuri.

15.4. Modificări induse în organismul vârstnicului de durerea acută şi cronică

Durerea este o experienţă individuală şi care nu beneficiază de markeri obiectivi. De aceea se foloseşte raportul individual ce cuprinde date despre prezenţa, intensitatea şi durata durerii acute, a cărei etiologie este dominată de cele mai multe ori de accidentele fizice.

Durerea cronică poate fi continuă sau repetitivă şi intermitentă şi are dimensiuni fiziologice şi psihosociale complexe.

Consecinţele durerii acute sau cronice netratate pot fi amplificate la vârstnicii la care există şi alte boli.

Durerea acută poate determina respiraţia superficială sacadată, retenţia secreţiilor şi pneumonie şi o întârziere a reluării funcţiei gastrice şi intestinale în perioada postoperatorie sau posttraumatică.

În cazul intervenţiilor chirurgicale care, datorită perfecţionării tehnicilor operatorii, nu mai sunt o problemă la vârsta senectuţii, se produce durerea acută şi este stimulat răspunsul hormonal de stres, cresc rata metabolică, coagularea sanguină, retenţia de apă, presiunea arterială, frecvenţa cardiacă şi este afectat răspunsul imun. Energia este folosită pentru toate aceste fenomene în detrimentul proceselor de vindecare. În chirurgia ortopedică, în care se instituie premedicaţie opioidă şi blocaj nervos, pacientul apelează mult mai târziu la antialgice decât la cazurile la care s-a efectuat doar anestezie generală. Pacienţii care primesc narcotice pe cale epidurală sau anestezice locale înainte de amputaţia unui membru cu insuficienţă vasculară dezvoltă durere de membru-fantomă în proporţie mai mică decât bolnavii care au urmat un tratament tradiţional. Cercetări recente au revelat că durerea poate

determina modificări şi malfuncţie la nivelul sistemului nervos : ţesuturile se sensibilizează sub acţiunea substanţelor eliberate de celulele afectate, iar netratarea acestei stări poate sta la baza durerii cronice sau persistente. Apare fenomenul de *wind-up*, care începe prin stimularea prelungită sau repetitivă a fibrelor senzitive şi continuă cu sensibilizarea neuronilor medulari ; unii neurotransmiţători ating niveluri toxice, cresc descărcările nervoase spontane, sunt activaţi receptorii tăcuţi, scade pragul pentru stimularea nociceptivă şi se extind ariile recepţiei dureroase.

În cazul durerii cronice, pacienţii vârstnici prezintă depresie, perturbări ale somnului şi este afectată mobilitatea.

Vârstnicii, în special cei peste 75 de ani, au numeroase probleme de sănătate (disfuncţii cognitive, boli cronice şi uz de mai multe medicamente, tulburări de mers, malnutriţie, recuperare lentă, depresie) care se pot înrăutăţi în prezenţa durerii.

15.5. Durerea şi depresia la vârstnic

Depresia are o mare incidenţă (40-50%) şi determină accentuarea experienţei dureroase datorită deficitului unor neurotransmiţători ca serotonina şi noradrenalina, iar endorfinele sunt mai puţin eficiente.

Societatea Americană de Geriatrie (AGS) recomandă ca, în timpul investigării durerii la vârstnic, să se efectueze automat şi un screening pentru depresia care adesea este concomitentă şi poate afecta, în cazul netratării ei, managementul durerii. Netratată, durerea cronică determină depresie, izolare socială, tulburări de somn şi limitarea activităţii. Iată recomandările AGS :

- toţi pacienţii vârstnici trebuie investigaţi pentru durere ;
- pentru comunicarea cu pacientul vârstnic, se va folosi o varietate de termeni ce definesc durerea, pentru a înlătura barierele şi temerile acestuia în faţa durerii ca semn de agravare a unei boli sau de prevestire a morţii ; o altă justificare este capacitatea cognitivă a pacientului, iar la pacienţii cu deficite cognitive, trebuie căutate semnele funcţionale şi non-verbale ale prezenţei durerii ;
- recunoaşterea condiţiilor care fac necesare intervenţiile antialgice specifice ;
- utilizarea unei metode de evaluare a durerii accesibilă pacientului.

Pentru tratarea durerii, AGS recomandă :

- calea cel mai puţin invazivă ;
- administrarea cu grijă a AINS pentru efectele lor adverse ;
- utilizarea medicaţiei opioide la vârstnicul cu durere moderată şi până la severă ;
- redactarea unui jurnal de monitorizare a durerii, a medicaţiei şi a răspunsului terapeutic ;
- reevaluare regulată a eficienţei terapiei şi pentru prevenirea efectelor secundare.

Dat fiind impactul depresiei în asocierea sa cu durerea cronică la vârstnic, cât şi faptul că, de multe ori, pacientul nu este conştient de toate formele de manifestare a depresiei, este necesară o cunoaştere precisă de către medic a simptomelor şi caracteristicilor acestei condiţii patologice, dintre care, cele mai des întâlnite sunt următoarele :

- sentiment de tristeţe sau de vinovăţie ;
- descurajare în faţa viitorului ;

- autoblamare;
- scăderea satisfacţiei şi a bucuriei faţă de unele activităţi;
- plâns frecvent;
- iritabilitate accentuată şi slabă toleranţă la frustrări;
- scăderea interesului faţă de contactele sociale;
- diminuarea energiei şi a motivaţiei;
- dificultăţi ale somnului nocturn;
- scăderea sau exagerarea apetitului;
- oboseală continuă şi dezinteres faţă de sex;
- gânduri suicidare;
- lipsa oricăror speranţe;
- sentiment de neajutorare.

Surse şi circumstanţe ale depresiei pot fi pierderea unor persoane dragi, apariţia unei boli grave fără speranţă de vindecare, existenţa unor credinţe iraţionale sau a unor gânduri distorsionate şi modificarea unor mediatori cerebrali.

Pentru că depresia poate deveni o adevărată capcană, ea trebuie înlăturată printr-o serie de etape sau acţiuni constructive, focalizate pe factorii determinanţi şi agravanţi, ca şi pe evitarea drogurilor.

15.6. Durerea la vârstnicii cu disfuncţie cognitivă (demenţă)

La această categorie, managementul durerii este dificil datorită incapacităţii pacientului de a raporta şi aprecia durerea.

În cadrul unui proiect de studiu al bolii Alzheimer, la Universitatea Washington, Fran Porter *et al.* au corelat raportarea durerii de către pacienţii cu diferite grade de demenţă cu rezultatele unor măsurători ale parametrilor fiziologici (ex.: frecvenţa cardiacă), în comparaţie cu un grup de martori normali. În stadiile avansate, persoanele vârstnice cu demenţă nu pot răspunde unor întrebări simple despre durere. Fran Porter a încercat să stabilească efectele demenţei asupra capacităţii de a raporta durerea (40% din lotul studiat de Porter şi având forme moderate de demenţă au putut răspunde întrebărilor despre durere şi starea de anxietate).

Dintre pacienţii cu demenţă severă, 0-20% au putut colabora cu medicul, furnizând date despre anxietate şi durere. Pacienţii cu demenţă au prezentat reacţii faciale mai numeroase şi mai accentuate decât la lotul martor sănătos atât în faza preparativă, cât şi în timpul procedurii producătoare de durere (venipunctura).

Datele comportamentale şi fiziologice (exemplu: freventa cardiacă) au arătat chiar şi la pacienţii cu tulburări cognitive că aceştia SIMT durerea. Conform studiului lui Porter, un comportament modificat faţă de cel anterior (iritabilitate, tulburări de somn) poate indica la un bolnav cu demenţă prezenţa durerii.

15.7. Bariere în asistarea și tratarea vârstnicilor cu durere

15.7.1. Bariere psihosociale în asistarea vârstnicului cu durere

O primă situaţie este cea în care vârstnicul acceptă durerea ca pe ceva inevitabil.

Lipsa resurselor financiare sau frica de înrăutăţire a stării semnalată prin durere, mai ales în cazul bolnavilor de cancer, pot explica de ce unii vârstnici relatează mai puţin durerea.

15.7.2. Bariere în tratarea vârstnicului cu durere

Sunt reprezentate în general prin condiţii patologice care solicită o medicaţie multiplă, generatoare de efecte secundare. Din cauza polipatologiei, unele simptome pot fi mascate de altele: de exemplu, o demenţă preexistentă poate „ascunde" delirul datorat tratamentului. Altă obstrucţie este afectarea cognitivă, deşi studii recente arată că vârstnicii cu tulburări cognitive uşoare şi medii pot răspunde evaluării durerii cu ajutorul scalelor. Cu toate acestea, în stadii avansate, persoanele vârstnice cu demenţă nu pot răspunde unor întrebări simple despre durere.

15.8. Evaluarea durerii la vârstnic

Aceasta este o problemă mult discutată, recomandându-se mai multe metodologii. Pentru asistarea şi evaluarea durerii, psihologul R.W. Hanson propune modelul bio-psihosocial, ca alternativă la modelul biomedical şi evaluarea durerii doar ca dimensiune senzitivă prin diverse scale. În perspectiva biomedicală, durerea este explicată doar prin termeni biologici şi medicali, iar problemele mintale şi emoţionale sunt considerate rezultate din durerea cronică; persistenţa durerii este exclusiv de origine biologică şi unica terapie efectivă a durerii este doar abordarea medicală.

Hanson emite teoria conform căreia pentru înţelegerea mai cuprinzătoare a fenomenului nociceptiv trebuie ca, alături de factorii biologici, să se studieze şi cei psihologici şi sociali. Statusul biologic cuprinde aspectele medicale sau fizice ale durerii, pe când cel psihologic se referă la aspectele mintale, emoţionale şi comportamentale. Dimensiunea socială apreciază interacţiunea cu anturajul şi tendinţa la izolare a vârstnicului cu durere. Modelul bio-psihosocial reprezintă o perspectivă holistică a pacientului cu durere, în cadrul căreia mintea şi trupul sunt automat în interferenţă.

Încă din 1978, Weinstein a menţionat importanţa unor factori bio-psihosocio-economici (ca de exemplu: insatisfacţia la servici, inteligenţa mai redusă, o educaţie deficitară, apartenenţa la o anume etnie etc.) în comportamentul din timpul bolii şi predispoziţia de a dezvolta o durere cronică.

Elementele de bază ale modelului bio-psihosocial sunt reprezentate de dimensiunile senzitivă, emoţională, mintală şi comportamentală individuale.

Dimensiunea senzitivă ce depinde şi de experienţele nociceptive anterioare poate fi descrisă prin 4 referiri:

a. – intensitatea durerii de la uşoară la insuportabilă;
b. – localizarea durerii în regiunea unde aceasta este simţită;
c. – calitatea durerii sau forma sub care este percepută (arsură, înţepătură etc.);
d. – durată.

Prezenţa fricii, a anxietăţii, a depresiei, a unei reacţii de descurajare, a sentimentului de vină, a furiei, a iritabilităţii reprezintă dimensiunea emoţională a durerii şi care afectează calitatea vieţii, având impact funcţional şi social.

Aspectul mintal sau cognitiv al durerii din modelul bio-psihosocial este reprezentat de conştienţa durerii, focalizarea atenţiei pe fenomenul dureros, memoria altor experienţe, capacitatea decizională, atitudinea faţă de propria persoană şi faţă de anturaj etc. Comportamentul în durere cuprinde toate reacţiile de răspuns la acest fenomen.

Toate aceste date sunt în acord cu rezultatele multor studii actuale şi care confirmă faptul că durerea, ca fenomen pluridimensional, are caracteristici distincte la vârstnic faţă de adultul tânăr sau cel de vârstă medie. De aceea, evaluarea durerii la această categorie de vârstă, în toate momentele asistării suferindului trebuie să exploreze toate sau cât mai multe elemente ale modelului bio-psihosocial.

De aceea, noi am optat pentru o schemă simplă şi rapidă ce se aplică pentru dimensiunea senzitivă a durerii, dar şi pentru cea psihică, existenţială şi intelectuală şi pe care am utilizat-o cu succes la pacienţi cu afecţiuni reumatismale, dar care poate fi utilizată şi în alte tipuri de durere.

Pentru a evalua ***intensitatea durerii***, pacientul foloseşte o scală de la 0 la 4 notând cu:

- 0 – durerea absentă
- 1 – durerea uşoară
- 2 – durerea suportabilă
- 3 – durerea puternică
- 4 – durerea insuportabilă

În paralel, medicul a realizat, prin compresie manuală, ***algezimetria punctelor dureroase*** şi a exprimat rezultatele tot pe o scală 0-4 unde:

- 0 – durerea apare la o compresie foarte puternică
- 1 – durerea apare la o compresie puternică
- 2 – durerea apare la o compresie medie
- 3 – durerea apare la o compresie uşoară
- 4 – durerea apare la atingere

S-au mai notat prezenţa/absenţa ***manifestărilor motorii automate*** de însoţire a durerii şi ***medicaţia utilizată***, fiecare pe câte o scală 0-4.

Modificările psihice generate de durere au fost apreciate prin tulburările de somn şi prezenţa anxietăţii, agitaţiei sau depresiei:

- 0 – normal psihic
- 1 – pacient uşor agitat şi care necesită sedare
- 2 – pacient anxios sau depresiv şi care are nevoie de tratament intermitent
- 3 – pacient agitat/depresiv şi care urmează pentru aceasta un tratament continuu
- 4 – depresie gravă/anxietate maximă care are nevoie de tratament îndelungat, în doze mari

Deficitul funcţional a ilustrat dimensiunea existenţială a durerii şi a fost măsurat tot pe o scală 0-4:

- 0 – normal funcţional
- 1 – activitate redusă cu 25 %
- 2 – activitate redusă cu 50 %
- 3 – activitate redusă cu 75 %
- 4 – activitate redusă cu 100 %

Faptul că nu se testează doar percepţia dureroasă, ci şi impactul durerii la nivel funcţional, psihic şi intelectual permite elaborarea unei scheme terapeutice pluridirecţionate.

În final, se realizează un scor dureros global cu care se stabileşte eficienţa terapiei aplicate şi evoluţia durerii.

Durerea cronică are un impact important asupra calităţii vieţii, iar depresia complică starea acestor pacienţi. Termeni ca sindrom dureros cronic şi comportament de boală anormal sunt utilizaţi pentru a caracteriza modificările comportamentale ce însoţesc durerea cronică (izolare socială, lipsă de interes, incapacitate de a efectua activitatea zilnică de autoîntreţinere, tulburări de somn, delăsare etc.).

În îngrijirea vârstnicului cu durere trebuie caracterizat acest fenomen prin localizarea, stabilirea severităţii, calităţii şi duratei sale, ca şi a factorilor paliativi sau care o produc, a simptomelor asociate, somatice şi psihosociale; nu trebuie omise stabilirea nivelurilor cognitiv, psihologic şi social ale asistatului, ca şi a unui istoric terapeutic. Trebuie definiţi şi delimitaţi termenii de ***nocicepţie***, ***durere*** şi ***suferinţă. Durerea*** este percepţia ***nocicepţiei***, iar ***suferinţa*** reprezintă o stare emoţională aversivă derivată din percepţii negative, dintre care una este durerea. Tratamentul doar al durerii sau al componentei nociceptive va fi ineficient la pacienţii cu dominanta suferinţă.

Examenul fizic trebuie să identifice factorii nociceptivi şi include inspecţia şi palparea, ca şi teste speciale ce vor lămuri elemente din istoric şi ale examenului fizic.

Particulare vârstnicului faţă de adultul tânăr sunt pragul dureros, timpul de latenţă mai ales şi răspunsul la terapie. Particularităţile rezultă şi din morbiditatea specifică a vârstnicului (pluripatologie), ceea ce face ca rata condiţiilor patologice generatoare de durere să fie practic infinită. Coexistenţa afecţiunilor cronice, precum cele pulmonare, cardiace, renale, reumatismale, metabolice, care sunt ele însele condiţii patologice în care durerea are mecanisme diferite de producere, manifestări clinice şi particularităţi terapeutice, complică şi mai mult problema.

Terapia analgezică trebuie adaptată în sensul limitării indicaţiilor (din motive de vârstă, greutate corporală, deshidratare, tulbuări electrolitice). Contraindicaţiile acestor medicamente la vârstnic sunt multiple (14, 15, 18). O problemă de importanţă maximă este reprezentată de interacţiunile medicamentoase la persoanele vârstnice (5, 22). Conceptul de suferinţă este deosebit de cel de durere şi de nocicepţie. Durerea face parte din conceptul de suferinţă care include starea emoţională de aversiune, derivată din percepţii negative. Realitatea arată că dacă se tratează exclusiv durerea sau componentele nociceptive, nu se obţin rezultatele scontate, mai ales când suferinţa este pe primul plan (de exemplu: pierderea prietenilor, destrămarea familiei, suferinţe fizice). Reeducarea şi readaptarea funcţională constitue o parte esenţială a îngrijirilor şi terapeuticii persoanelor vârstnice (3, 10, 23).

Scanned with OKEN Scanner

15.9. Clasificarea durerii

Clasificarea în durere acută şi cronică este valabilă pentru toate vârstele.

15.9.1. Durerea acută

Este reflectarea afectării tisulare (cauză identificabilă); este asociată cu anxietatea şi cu reacţii de tip simpaticoton: tahicardie, tahipnee etc. şi poate fi uneori de tip recurent, mai ales la vârstnici. Necesită repaus sau imobilizare la pat, preferabil, de scurtă durată. Durerea acută este o urgenţă.

15.9.2. Durerea cronică

Este cea mai frecventă situaţie şi are repercusiuni asupra calităţii vieţii vârstnicului. Aceste consecinţe se cantonează la nivelul organelor afectate şi sunt neurologice, motorii sau, în cazul ischemiei şi al inflamaţiei, interesarea poate fi globală, în raport cu vârsta mai înaintată a celui în cauză. Durerea cronică trebuie, prin urmare, cercetată pe aparate şi sisteme (ca de altfel şi cea acută). Din acest punct de vedere, prezentarea problemelor pe care le ridică durerea în clinică tinde spre exhaustiv! (21). Durerea cronică asociază perturbări afective, comportamentale (cercetate de psihogeriatri şi de geriatria psihiatrică). Depresia complică durerea aproape invariabil la vârstnici. Studiul depresiei la acest grup de vârstă este un capitol separat. Uneori, pacienţii neagă modificarea stării lor psihice deşi au tulburări ale somnului şi se remarcă un dezinteres evident faţă de aceste tulburări care, mai ales prin insomnie, accentuează astenia, oboseala, care pun în discuţie sindromul oboselii cronice (SOC), cu particularităţile sale la vârsta a treia. Durerea cronică se asociază cu un comportament anormal de boală, care cuprinde adesea dezinteresul vârstnicului pentru tot ce i se întâmplă, izolarea socială, inabilitatea în activităţile cotidiene, pierderea speranţei de vindecare. Durerea cronică persistă o lună sau mai mult sau/şi se „vindecă" şi reapare la intervale variabile de timp. Substratul ei este un proces patologic cronic. Funcţia biologică adaptativă dispare, apar semne de depresie şi se instalează parasimpaticotonia. Pot fi definite doua tipuri: durere cronică predominant somatogenă şi durere cronică predominant psihogenă.

Se poate realiza o clasificare complementară a durerii cronice în:

- forma nociceptivă (rezultată prin activarea aferenţelor senzitive);
- forma neuropatică (prin procese somatosensitive aberante, la diferite niveluri);
- forma psihogenă.

La vârstnic, predomină:

1. ***forma nociceptivă somatică*** (în artrite, cancer, afectare mio-fascială); în aceste cazuri, terapia ţinteşte cauza (de exemplu, inflamaţia) şi calmarea durerii prin analgezice.
2. durerea neuropatică
   a. *periferică*, produsă prin mecanisme ce implică perturbări la nivelul nervului sau ale rădăcinii nervoase;
   b. *o formă de durere care implică reorganizarea informaţiei nociceptive* procesate în SNC (sindromul de deaferentare – nevralgia postherpetică, durerea centrală, durerea de membru-fantomă etc.);

c. *durerea neuropatică menţinută prin mecanism simpatic*, cu prototipul distrofia simpatică reflexă. Formele a, b, c răspund slab la analgezice.

Durerea idiopatică este descrisă ca sindrom dureros cronic nemalign şi este o formă relativ rară la vârstnic.

15.10. Principiile terapiei durerii la vârstnici

Tratarea durerii la grupul populaţional al vârstei a treia presupune considerarea unor reguli, factori şi condiţii generale şi particulare pentru vârstnici :

- o anamneză detaliată, eventual, reluată de 2-3 ori
- necesitatea unei farmacoterapii
- adaptarea posologiei cu atenţie deosebită la efectele secundare !
- complianţa
- tratamentul pe termen lung.

Răspunsul terapeutic este influenţat de modificarea unor procese :

- absorbţia drogurilor (de exemplu, morfina realizează concentraţii plasmatice ridicate) ;
- distribuţia drogurilor este modificată datorită scăderii conţinutului în apă la vârstnici, iar masa adipoasă creşte în defavoarea masei musculare ;
- metabolismul : la vârstnic, se reduc volumul hepatic şi pool-ul enzimatic de la nivelul ficatului, ceea ce influenţează metabolismul medicamentelor la acest nivel ; este afectată şi eliminarea drogurilor prin diminuarea fluxului plasmatic renal şi a filtrării glomerulare ; scăderea irigatului renal îşi are explicaţia în modificările de la nivelul rinichiului, întrucât reducerea debitului cardiac paralel cu înaintarea în vârstă este proporţional mai mică.

Perturbările cognitive, ca şi scăderea capacităţii de a relata durerea (7) aduc în prim-plan necesitatea monitorizării medicaţiei la aceşti vârstnici. Antialgicele cu efect prelungit pot realiza niveluri plasmatice înalte, de unde recomandarea generică de administrare de doze mai mici cu 25-50% faţă de dozele de la adultul tânăr (11).

Principiile de tratament sunt adaptate la caz. Se tratează pe cât posibil cauza care a produs durerea ; se identifică şi se tratează şi factorii psihologici şi tulburările funcţionale (adesea, mai evidente decât leziunea organică) care coexistă cu durerea ; tratamentul va fi multimodal (farmacologic, fizioterapic, psihologic, psihiatric, medical, chirurgical etc.).

Toate drogurile analgezice sunt, în cadrul fenomenului de îmbătrânire a organismului uman, influenţate ca acţiune prin tulburările, uneori dramatice, ale proceselor farmacodinamice ; se înregistrează şi o creştere a efectelor adverse.

Regulile generale ale farmacoterapiei durerii impun :

- alegerea unui medicament adecvat, după severitatea şi tipul durerii : se preferă un drog cu acţiune de scurtă durată ;
- se evită prescrierea mai multor analgezice simultan ;
- tratamentul începe cu doza minimă eficace şi se creşte doza treptat, la nevoie, până la instalarea efectului terapeutic dorit, evitându-se supradozarea, care la bătrâni este deosebit de periculoasă ;
- durata tratamentului trebuie monitorizată, de la caz la caz.

Scanned with OKEN Scanner

15.10.1. Terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Când nu poate fi evitată această terapie, se va folosi la vârstnicul cu durere moderată, dar ţinând seama de precauţiile deja menţionate.

Bolile care beneficiază de un astfel de tratament sunt: pseudopoliartrita rizomelică şi condrocalcinoza articulară, poliartrita reumatoidă (forma clasică, forma asociată cu sindrom Gougerot-Sjögren, forma cu debut rizomelic sensibilă la AINS şi la cortizonice asociate la un tratament de fond.

Clasificarea farmacocinetică a AINS le grupează în droguri:

- cu semiviaţă scurtă (sub 8 ore)
- cu semiviaţă medie (10-18 ore)
- cu semiviaţă lungă (mai mare de 24 de ore).

În combaterea durerii din reumatisme se preferă Indometacin: pentru puseurile acute de reumatism inflamator, pentru crizele acute de sciatică, rezistente la alte AINS.

Spondilartrita ankilozantă rămâne indicaţie pentru fenilbutazonă. La vârstnici, efectele secundare ale AINS sunt dominate de riscul de hemoragie şi de perforaţie gastro-duodenală. De aceea, se folosesc preventiv preparate analoge sintetice ale prostaglandinei E1 (Misoprostol).

AINS pot da însă şi complicaţii renale, tulburări neuro-senzoriale ca exacerbarea zgomotelor în urechi şi, mai ales, vertijurile, favorizând căderile, surse de fracturi. Efectele cutanate ca urticarie, eczeme obligă la sistarea tratamentului pentru a se evita sindromul Lyell sau Stevens-Johnson.

Efectele hepatice semnalate de posibila creştere a transaminazelor semnează toxicitatea preparatului utilizat.

La vârstnic, în special asocierile medicamentoase ale AINS pot fi periculoase. Aşa de exemplu, asocierea AINS-AINS creşte riscul ulcerogen şi hemoragic sau AINS-anticoagulante orale ridică incidenţa hemoragiilor. De aceea, AINS se vor folosi rar şi cu precauţie la bătrâni. De preferat medicamente din clasa coxibilor (12 bis).

Ca o alternativă se pot recomanda tratamente cu antialgice pure, corticoizi în doze mici sau/şi fizioterapie. Când se folosesc AINS, sunt de preferat doze ce reprezintă 1/2 sau 1/3 din doza adultului tânăr. De ales, este terapia de scurtă durată (5-7 zile).

Algocalminul (Dipyronul), recomandat în Rusia şi Germania, este interzis în SUA, unde s-au înregistrat cazuri de agranulocitoză prin mecanism imun, la doze foarte mari şi după administrare ce depăşea 6 luni.

AINS au efect aditiv la medicaţia opiată.

15.10.2. Analgetice opiate

Au ca recomandare durerea severă acută şi cronică, mai ales de origine canceroasă. Există posibilitatea unei medicaţii agoniste pure sau a uneia de tip agonist-antagonistă, având avantajele unei mai mici tendinţe la depresie respiratorie, ca şi la dependenţă. Indicaţiile sunt reprezentate de durerile severe. Tratamentul se începe cu doze minime; efectele adverse posibile sunt senzaţia de greaţă şi pruritul.

Scanned with OKEN Scanner

15.10.3. Analgeticele adjuvante (coanalgezice şi paraanalgezice)

Se folosesc în sindroamele dureroase nemaligne, ca terapie iniţială. În tratamentul cronic, se combină cu opioizii.

Antidepresivele triciclice se recomandă la bolnavii cu durere neuropatică (neuropatie diabetică, nevralgie postherpetică, cefalee cronică, dureri cronice lombare) şi în durere psihogenă.

Imipramina se poate folosi cu succes în unele artrite. Datorită acţiunii anticolinergice şi sedative, poate apărea hipotensiune ortostatică severă.

Antidepresivele triciclice secundare ca desipramina şi nortriptilina sunt mai bine tolerate, de accea se pot folosi la vârstnic şi ca terapie de prima linie.

Anticonvulsivantele se recomandă în durerile paroxistice şi lancinante din perturbările neuropatice. Carbamazepina este eficace în nevralgia trigeminală.

Anestezicele locale pe cale orală sunt indicate în durerea neuropatică. Se preferă Mexiletin în doză unică de 150 mg/zi, per os. La fiecare 3-7 zile, se creşte doza până la 300 mg. Se utilizează ca medicaţie de linia a doua sau a treia, după anticonvulsivante şi antidepresive (16). Blocul A-V constitue o contraindicaţie (se monitorizează ECG).

Medicaţia simpatolitică are efect în durerea menţinută prin mecanism simpatic, ca de exemplu cauzalgia specifică sau distrofia reflexă simpatică. Dacă simptomele persistă sub tratament, se poate apela şi la alte medicaţii ca prazosin, propranolol, guanetidină.

Blocanţii de canale de calciu ca Nifedipin şi Verapamil se utilizează în distrofia reflexă simpatică. Nifedipin (10 mg per os) şi Verapamil (80 mg per os) sunt eficiente în profilaxia migrenei. La vârstnici, migrena recurentă este rară şi experienţa cu aceste medicamente este limitată.

Corticoizii s-au folosit în distrofia simpatică reflexă în doză de 60 mg/zi prednison, cu respectarea contraindicaţiilor, ca şi în nevralgia herpetică acută şi în durerea malignă datorită invaziei tumorale a osului sau a trunchiului nervos. Riscurile acestei terapii sunt reduse pentru utilizarea pe termen scurt. Contraindicaţiile sunt ulcerul duodenal, ulcerul gastric, osteoporoza, tuberculoza, psihopatiile, hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă, diabetul zaharat.

Antihistaminicele ca Difenhidramina şi Orfenadrina au activitate analgetică. La pacienţii vârstnici, trebuie avute în vedere efectele anticolinergice şi sedative ale acestor droguri.

Indicaţiile antihistaminicelor sunt: durerea din afecţiunile maligne, ca agent terapeutic asociat, anxietatea şi senzaţia de greaţă.

15.10.4. Procedee analgezice nefarmacologice

Sunt reprezentate de o serie de procedee preferate în prezent:

- electroterapia şi tehnicile de neurostimulare, utile în durerea localizată, mai ales în cea de origine neuropatică;

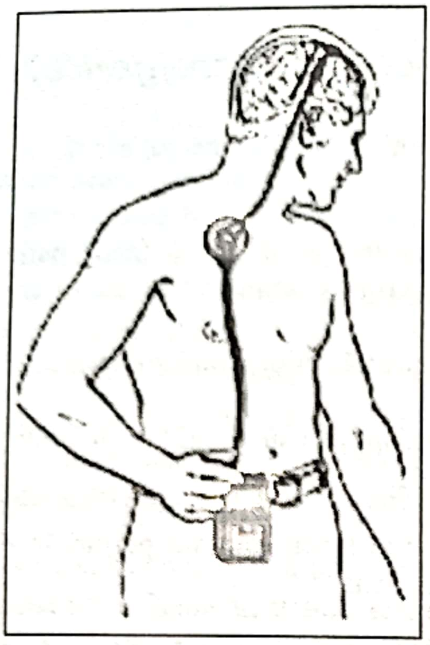


Figura 1.
Electrostimulator comandat de pacient

- stimularea electrică nervoasă transcutană (*transcutaneous electrical nerve stimulation* – TENS) este o tehnică uşor de aplicat, chiar şi la domiciliu, de personal nespecializat (12).

Alte tehnici care folosesc ca principiu neurostimularea sunt:
- acupunctura şi electropunctura reprezintă metode reflexo-terapice, economice, uşor de aplicat şi cu bune rezultate când sunt folosite corect;
- stimularea columnei (cordonului) medular(e) dorsal(e);
- stimularea cerebrală profundă cere expertiză specială.

La persoanele de peste 60 de ani, electrostimularea trebuie făcută cu prudenţă, existând posibilitatea unui „furt" de irigaţie cerebrală, mai ales în cazul electrostimulării în zona cervicală şi cefalică (12).

Curenţii diadinamici sunt curenţi unidirecţionali, de formă hemisinusoidală periodică de joasă frecvenţă, la frecvenţa de 100 Hz difazaţi sunt analgetici. Trebuie modulaţi în perioade scurte pentru evitarea fenomenului de obişnuinţă.

Curenţii Träbert sunt curenţi dreptunghiulari, cu efect analgetic şi hiperemiant.

Laseroterapia şi-a găsit utilitatea în procesele reumatismale dureroase şi în traumatismele osteo-mio-ligamentare. Cel puţin prima grupă de afecţiuni are incidenţă mare la vârstnici. Efectul analgezic se realizează prin stimularea producţiei de endorfine, combaterea inflamaţiei şi ridicarea pragului dureros datorită blocării influxului de sodiu. Durerea prin ischemie, asociată cu spasme musculare, şi durerea neuropatică sunt ameliorate după câteva şedinţe.

Magneto-diafluxul (MDF) se utilizează în scop terapeutic sub trei forme principale de câmp magnetic ce pot fi modulate în trei variante de bază:

- *Forma continuă* cu frecvenţe de 50 Hz, 100 Hz şi 50-100 Hz, câte 6 secunde fiecare frecvenţă, fără pauză.
- *Forma întreruptă ritmic*
  - 3 secunde – 50 Hz, 3 secunde pauză;
  - 3 secunde – 100 Hz, 3 secunde pauză;
  - 3 secunde – 50 Hz, 3 secunde pauză, 3 secunde – 100 Hz, 3 secunde pauză.
- *Forma întreruptă aritmic*
  - perioade variabile cu 50 Hz intercalate cu pauze aleatorii şi cu durate variabile;
  - aceeaşi situaţie şi pentru frecvenţa de 100 Hz;
  - 6 secunde cu 50 Hz, 6 secunde cu 100 Hz intercalate de pauze cu durate variabile, alese aleator.

Curent, se preferă aplicaţiile generale ale MDF, cu o bobină cervicală şi una lombară, dar particularizat la cazuri, se pot realiza şi aplicaţii cu ajutorul bobinelor localizatoare.

Indicaţiile MDF se suprapun foarte bine pe patologia vârstnicului:
- în afecţiunile reumatismale cu dureri articulare şi musculo-ligamentare unde efectele antalgice se realizează prin:
  - scăderea procesului inflamator;
  - scăderea contracturii musculare antalgice;
  - creşterea pragului cortical la dureri.

Nu se poate da o singură formulă de aplicaţie pentru reumatismul inflamator, degenerativ sau abarticular, fiecare categorie necesitând adaptarea tratamentului.

- sechele posttraumatice (fracturi, entorse, rupturi musculo-tendinoase);
- boli neuropsihice;
- boli cardiovasculare, mai ales arteriopatii organice în stadiile I-II şi funcţionale, hipertensiune şi ateroscleroză cerebrală;
- afecţiuni respiratorii şi digestive în care este necesară acţiunea spasmolitică;
- afecţiuni metabolice (diabet zaharat, gută) şi endocrine.

La grupa de vârsta a treia, contriindicaţiile MDF se referă la:

- purtătorii de pace-maker şi tije metalice;
- diateze hemoragice şi alte afecţiuni ale sângelui;
- tumori maligne;
- insuficieţă hepatică şi renală;
- TBC activ;
- psihoze decompensate.

Nu trebuie uitate şi alte terapii fizicale justificate de factorii ce pot fi ajustaţi şi controlaţi în concordanţă atât cu organismul pacientului vârstnic, cât şi cu afecţiunea de care acesta suferă.

Recentele date de neurofiziologie şi modulare a durerii şi a percepţiei sale constituie un argument în plus pentru folosirea agenţilor fizici în recuperarea pacienţilor vârstnici cu durere şi disfuncţii asociate.

În ţările cu resurse limitate, agenţii fizici constituie tratamentul de primă linie.

Recuperarea fizică foloseşte căldura, frigul şi electricitatea, tehnici manuale ca manipulările, masajul şi tracţiunile, implicând un plan de echilibrare a părţilor afectate, cu prevenirea resutelor, prin folosirea aparaturii ortotice (exemplu: corsete) şi de întărire, prin programe specifice.

Căldura

Este modalitate străveche de a uşura durerea, de a reduce spasmul muscular şi a îmbunătăţi funcţia.

În aplicaţii superficiale
– împachetare
* comprese
* sticle cu apă caldă
– pernă caldă electrică
– hidroterapie
* cu masaj (whirlpool)
* baie caldă
– fluidoterapie
În aplicaţii profunde
– diatermie (unde scurte şi microunde)
– ultrasunete

Căldura în scop terapeutic

Căldura superficială poate fi aplicată prin metoda împachetărilor calde, aplicare de sticle calde, comprese umede, perna electrică sau împachetare chimică sau cu gel.

Hidroterapia, imersia în apă caldă, poate fi sub formă de whirlpool, tank Hubbard sau pur şi simplu baie caldă. Hidroterapia este practicată în staţiuni balneo-climaterice sub formă de băi de ape termale şi minerale. Este metoda de elecţie în durerile cronice de origine inflamatorie şi degenerativă.

Aceste modalităţi terapeutice cedează căldura prin conducţie şi convecţie, ridicând temperatura ţesuturilor, cu efect optim în profunzime până la 0,5 cm sau mai puţin de suprafaţa pielii.

Căldura profundă (diatermia) se obţine prin conversia în căldură a altor forme de energie:

- curentul electric de înaltă frecvenţă în diatermia cu unde scurte;
- radiaţiile electromagnetice pentru microunde;
- vibraţia acustică de înaltă frecvenţă pentru ultrasunet.

Aceste modalităţi terapeutice cresc temperatura tisulară în profunzime până la 3-5 cm sau mai mult pentru Diapulse.

Undele scurte: Efectul terapeutic al undelor scurte derivă din acţiunea căldurii şi este hiperemiant, analgetic, miorelaxant-antispastic şi de activare metabolică.

În general, se preferă doza I (rece) în hiperalgezii şi dozele II-III ca antispastice. Dozele IV au acţiune revulsivă. Pentru cazurile cronice, durata de aplicare este 20-30 minute, iar pentru cele acute, 3-5 minute. Nu se depăşesc 12-15 şedinţe.

Undele scurte constituie o terapie eficientă în reumatismul degenerativ, caracteristic vârstnicului, ca şi a altor afecţiuni întâlnite frecvent la vârsta a treia: reumatism abarticular, sechele posttraumatice (mai ales algoneurodistrofia), nevralgii, tulburări de circulaţie locală, cardiopatii (în special angina), tulburări circulatorii periferice arteriale în fazele incipiente şi tulburări circulatorii venoase. Sunt utile şi în hipertrofii prostatice şi în unele afecţiuni digestive în care există spasm: spasme funcţionale, dischinezii şi colecistopatii cronice nelitiazice. De obicei, toate aceste afecţiuni prezintă şi durere.

Trebuie ţinut seama de faptul că la această grupă de vârstă există mai frecvent posibilitatea apariţiei unei hemoragii, a unui proces neoplazic sau există piese metalice pentru osteosinteză şi pace-makeri cardiaci care constituie tot atâtea contraindicaţii pentru aplicarea undelor scurte.

Terapia cu înaltă frecvenţă pulsatilă (Diapulse) acţionează prin:

- echilibrarea pompelor ionice, mai ales de Na^+, în celulele dereglate şi aflate în stare de depolarizare parţială;
- stimularea proceselor anabolice;
- creşterea şi redistribuirea fluxului sanguin, însoţite de îmbunătăţirea consecutivă a oxigenării celulare, în special, la nivelul celulei nervoase;
- influenţarea benefică a proceselor de apărare şi regenerare prin stimularea hematopoiezei, a activităţii sistemului reticulo-histiocitar, creşterea γ globulinelor şi favorizarea formării de colagen.

De aceea, Diapulse este util în ameliorarea osteoporozelor, în accelerarea calusării fracturilor, în reducerea edemului tisular şi a resorbţiei hematoamelor, în topirea calcificărilor din bursite şi tendinite, în favorizarea cicatrizării ulcerelor varicoase şi a ulcerului peptic, ca şi în combaterea spasmelor musculaturii netede.

Contraindicaţiile şi efectele secundare sunt minime: pace-makerul cardiac. Nu produce efecte calorice locale şi hipertermie şi nu există pericol de tulburări trofice.

În alegerea treptei de penetraţie de la 1 la 6 se ţine seama de:

- localizarea procesului;
- tipul constituţional;
- grosimea ţesutului adipos subcutanat.

Sunt suficiente 4-8 aplicaţii în afecţiunile acute şi subacute şi 10-14 în cele cronice, câte o şedinţă zilnic, cu durata de 15 minute, aplicând localizatorul emiţător pe zona afectată. Frecvenţa este în general între 400 şi 600/s. După efectul urmărit, se aplică apoi emiţătorul 10 minute pe anumite regiuni:

- hipocondrul drept pentru activarea circulaţiei hepatice;
- epigastru pentru acţiune reflexogenă;
- lombar pentru activarea glandelor suprarenale.

Se utilizează valori ale frecvenţei şi penetraţiei cu 1-2 trepte mai mici decât la prima parte a şedinţei.

Acest tip de terapie fizicală combate destul de rapid durerea ca simptom subiectiv în diverse afecţiuni.

Undele decimetrice prezintă avantajul de a putea fi aplicată şi reumatismelor degenerative în stadiile de reactivare. Alte indicaţii sunt: reumatismul abarticular, nevralgii şi nevrite, afecţiuni ale aparatului circulator, sinuzite şi alte afecţiuni ORL.

Contraindicaţiile la vârstnici sunt aplicaţiile pe zonele ischemice, în procesele neoplazice, în supuraţii şi la purtătorii de piese metalice. Efectul antialgic este însoţit de relaxarea musculară şi de acţiune antiinflamatoare-resorbtivă.

Numărul de şedinţe este mic, de 6-10 zilnic sau la două zile câte o şedinţă. Dozele sunt fracţionate între 40-200 waţi/cm^2 în doze mici (pentru stadiile acute şi subacute), mijlocii şi mari (pentru stadiile cronice).

Terapia cu ultrasunete are ca efecte analgetice, miorelaxante, hiperemiante, fibrolitice şi antiinflamatorii. Efectul analgetic se bazează pe sistemul de control al porţii şi pe acţiunea căldurii. Efectul miorelaxant se realizează prin vibraţiile exercitate asupra proprioceptorilor musculari şi tendinoşi. Acţiunea hiperemiantă apare prin vasodilataţia arterială şi secundar, capilară, urmate de efecte vasculotrofice şi resorbtive.

În afara aplicaţiilor locale există şi o terapie reflexă prin:

- aplicaţii segmentare paravertebrale, corespunzătoare rădăcinilor nervoase medulare;
- prin aplicaţie directă de-a lungul nervilor periferici sau a arterelor mari cu acţiune pe plexurile simpatice;
- aplicaţii reflexe pe zone dermatomale corespunzătoare organelor interne (Head), pe zone musculare (Mackenzie), pe trigger-points;
- aplicaţii reflexe la distanţă, pe ganglionii simpatici.

Ca formă specială de aplicare este iradierea regiunii hipofizare, când este necesară inhibarea funcţiei patologice a acestei glande (exemplu: metastazele neoplazice).

Efectul antiinflamator se explică prin acţiunile vasomotorii şi metabolice.

Ca formă de aplicare a ultrasunetelor se poate alege regimul continuu sau, datorită înlăturării sau reducerii efectului termic şi potenţării efectului analgetic şi decontracturant, forma cu impulsuri, în regim discontinuu.

Prin cea de-a două formă se evită fenomenele de acomodare şi, datorită pauzelor dintre impulsuri, se permit fenomene de refacere tisulare şi se evită suprasolicitarea ţesuturilor. Pentru o bună acţiune analgetică, se recomandă impulsuri cu frecvenţe de 50-100 Hz.

Pentru pacienţii peste 60 ani, se recomandă reducerea dozelor. Autorii germani recomandă pentru primele şedinţe doze mici sub 0,5 W/cm^2 şi se creşte apoi doza în funcţie de reacţia pacientului. În zonele hiperalgice, după Hintzelmann, se utilizează doze de 0,02 W/cm^2 ; în general, pentru ţesutul cutanat se recomandă doze de 0,1-0,2 W/cm^2. Pentru ţesutul muscular, dozele pot fi puţin mai mari. Se vor evita zonele cu vascularizaţie superficială evidentă şi ectazii venoase. Pentru o mai bună analgezie şi efect hiperemiant se pot cupla ultrasunetele cu curenţii diadinamici (Gierlich şi Jung) sau cu forma Träbert şi neofaradică de curent (Goldbach, Rabbel, Heidenreich).

Indicaţiile acestor metode sunt trigger-points, sindroamele dureroase vertebrogene, artroze şi artrite reactive, sindromul dureros miofascial, bursitele, tendinite şi tendinoze etc. Tratamentul se aplică zilnic sau la două zile, în serii de 6-10 şedinţe, primele efecte benefice apărând după a treia şedinţă.

În durerile cronice se recomandă o pauză de 2-3 săptămâni între două serii de şedinţe. Durata şedinţelor variază între 3-6-8-10 minute.

Contraindicaţiile se referă la :

- interzicerea aplicării pe zone corespunzând creierului, măduvei, ficatului şi splinei, marilor vase, cordului, plămânilor şi glandelor sexuale ;
- tumori, stări generale alterate, caşexii, stări febrile, tuberculoză, venopatii ale membrelor, calcificări ale pereţilor arteriali şi fenomene inflamatorii acute de orice natură.

Crioterapia (aplicaţiile reci) sub forma compreselor, masajului cu gheaţă, spray refrigerant cu ethylcloride şi fluromethane reprezintă o metodă comună şi practică de tratare a durerii, dar cu unele restricţii la vârsta a treia.

Pachetul de gheaţă sau gel, comercial preparate, şi compresele reci sunt uşor de utilizat şi acasă. După 15 minute, aplicarea lor produce atenuarea sau dispariţia durerii. Masajul cu gheaţă determină trei tipuri de senzaţii :

- câteva minute senzaţie de răcire ;
- câteva minute senzaţie de arsură ;
- apoi cedarea durerii.

Masajul cu gheaţă este util în tratarea unor arii mici ca trigger-points, tendoane, burse şi poate preceda masajul şi programul de stretching.

Folosirea spray-ului refrigerant este utilă în tratarea punctelor trigger miofasciale.

Se pulverizează unidirecţional în zona durerii şi a iradierii ei.

Frigul este tratamentul electiv imediat în traumatisme acute şi pentru inactivarea punctelor trigger după ce muşchiul este injectat. Reduce durerea şi răspunsul inflamator, activitatea metabolică locală, încetineşte conducerea nervoasă şi, prin acţiune directă pe fusul neuro--muscular, diminuează spasmul.

Terapia prin aplicaţii reci este contraindicată în orice condiţie medicală cu vasoconstricţie (exemplu : fenomene Raynaud) şi la pacienţii cu hipersensibilitate la rece, ce se manifestă ca un răspuns la histamină.

Tracţiunile se pot realiza manual sau cu un echipament adecvat şi au drept scop reducerea iritaţiei nervului prin stimul mecanic (de exemplu, nervul comprimat de corpii vertebrali sau de faţetele articulare). Tracţiunea este utilă în radiculopatiile cervicale şi mai puţin în cele lombo-sacrate. În general, nu se recomandă la vârstnici, unde există procese degenerative osoase şi tisulare ce pot fi locul unor traumatisme nedorite.

Terapia manuală include tehnici de masaj, de manipulare şi de mobilizare.

Masajul poate fi manual, cu procedurile clasice (apăsare, frământare, percuţii) sau cu aparate electromecanice care realizează un masaj vibrator. Este contraindicat în durerile acute, având aplicabilitate în durerile cronice locale, fibromialgii, periartalgii, contracturi musculare. Masajul vibrator se utilizează la frecvenţe de 20-200 Hz, în dureri cronice ale ţesuturilor moi de suprafaţă, distal faţă de locul dureros (Sherer 1986).

Presopunctura (micromasajul digital) constă în presiuni digitale pe suprafeţe mici, aplicate 5-10 secunde, în serii de 10-20 minute. Prin fibrele Aβ interferează, prin sistem de control al porţii, nocicepţia de la nivel spinal, cu activarea neuronilor inhibitori presinaptici din cornul dorsal medular. Se execută mişcări de tonifiere cu degetul perpendicular pe suprafaţă, circulare, în sens orar, în cazul deficitului energetic sau cu degetul oblic pe suprafaţă, în sens antiorar, în dispersia energiei.

Se recomandă în forme lejere şi medii de durere.

Mobilizările includ tehnici efectuate de un terapeut fizical sau ocupaţional, adresate muşchilor şi fasciilor.

Manipulările sunt mişcări pasive ale unui segment în sfera sa de mişcare activă.

Exerciţiile terapeutice au drept scop creşterea activităţii funcţionale în cadrul recuperării fizice.

Dacă repausul poate fi indicat după o leziune acută, puţine studii îl recomandă şi după câteva zile, deoarece, în timp, poate duce la contracturi, la modificări metabolice, la scăderea performanţei cardiovasculare, la hipotrofii musculare cu diminuarea forţei şi la redoare articulară.

Exerciţiile terapeutice includ o gamă largă, de la exerciţii de mişcare (ROM) pasive şi izotonice la exerciţii ce cresc capacitatea aerobică a sistemului cardiovascular şi exerciţii specifice diferitelor condiţii clinice.

Exerciţiile de relaxare reduc anxietatea, hiperactivitatea sistemului autonom şi tensiunea musculară, toate întâlnindu-se în stările dureroase cronice.

15.10.5. Tehnici anestezice

Ele includ injectarea punctelor trigger, inhalarea de oxid nitric la pacienţii cu forme avansate de cancer şi o serie de blocaje ale nervilor somatici şi vegetativi. Această ultimă metodă este de preferat în durerea din distrofia simpatică şi din cancer.

15.10.6. Tehnici psihologice

Includ psihoterapia formală, tehnicile cognitive (relaxare, distracţie, biofeedback, hipnoză) şi terapia comportamentală. Ele au rolul rezolvării unor tulburări de comportament, a inactivităţii fizice şi a izolării sociale. Pentru pacienţii vârstnici, aceste tehnici pot fi benefice.

15.10.7. Tehnici chirurgicale

Proteza articulară poate înlătura durerea netratabilă din unele artrite.

Cordotomia, ca şi metoda de ablaţie chimică şi transfenoidală a hipofizei sunt indicaţii în durerea din cancer.

O nouă metodă, considerată eficace în durerea prin avulsia rădăcinii nervoase, este lezarea zonei de emergenţă radiculară.

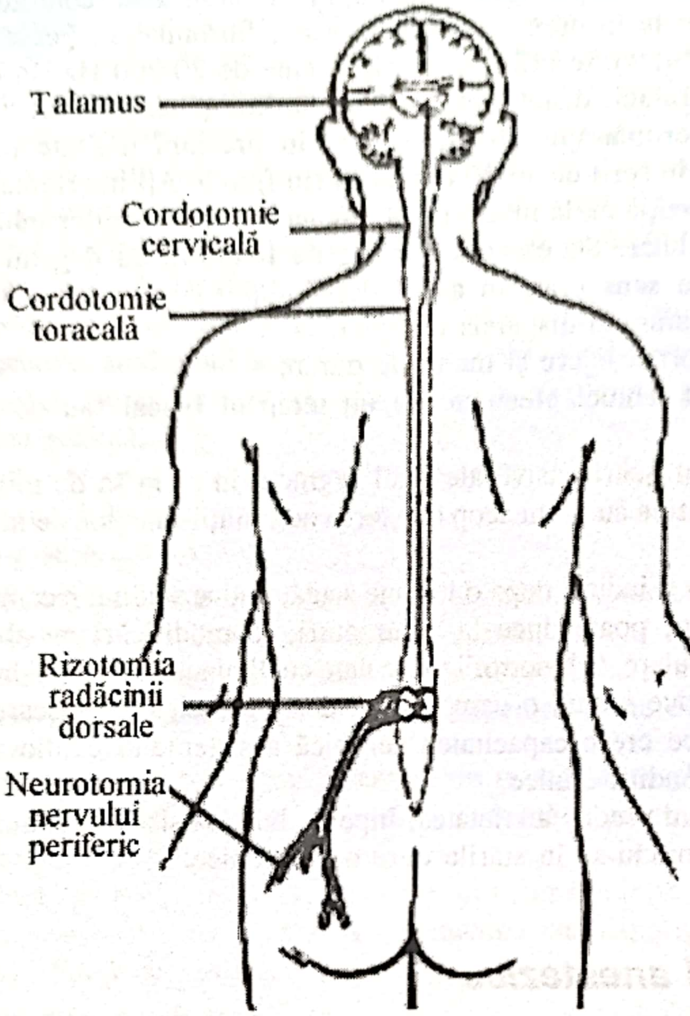


Figura 2. *Tehnici neurochirurgicale în durere*

15.11. Sindroame dureroase comune la vârstnici

Sunt reprezentate de:

1. Sindroame dureroase ca o consecinţă a stimulării nociceptive (exemplu: durere lombară cronică prin artrita degenerativă).
2. Sindroame rezultate dintr-o afectare organică, dar asociate şi cu o afectare psihologică.

15.11.1. Durerea din cancer

Este de obicei nociceptivă, rezultând din activarea fibrelor aferente ale sistemului durerii şi care, uneori, se asociază şi cu o componentă neuropatică.

În cancer există mai multe sindroame dureroase, iar tratamentul trbuie direcţionat spre cauza durerii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1. *Sindroame dureroase în cancer*

Asociate bolii canceroase	• ***Localizare osoasă*** – durere localizată la nivelul metastazelor – durere generalizată (metastaze multiple) – sindroame de bază de craniu – sindroame de corp vertebral • ***Localizare pe traiect nervos*** – compresie epidurală la nivel spinal – metastaze leptomeningeale – radiculopatii – plexopatii brahiale sau lombo-sacrate – POLINEUROPATII DUREROASE (DE EXEMPLU ÎN PARAPROTEINEMII)
	– mononeuropatii dureraose – infiltrarea ţesutului moale – infiltrarea vasculară – obstrucţie la nivelul organelor cavitare
Asociate cu terapia	• ***Sindroame postchirurgicale*** – posttoracotomie – postmastectomie – durere de membru-fantomă • ***Sindroame după chemoterapie*** – polineuropatie dureroasă – necroză aseptică de cap femural – pseudoreumatism steroid • ***Sindroame după iradiere*** – fibroză a plexului nervos – mielopatie de iradiere – necroză osoasă postiradiere

Severitatea durerii în cancer depinde de mai mulţi factori incluzând şi stadiul bolii, ca şi prezenţa şi locul metastazelor.

Durerea afectează fiecare persoană diferit, depinzând şi de vârstă, sex, personalitate, percepţie, prag dureros şi experienţe dureroase trecute, ca şi de factorii psihologici ca frica, grijile sau teama de moartea apropiată. Insomnia, oboseala şi anxietatea pot coborî pragul dureros, în timp ce odihna, somnul şi distracţia îl pot creşte.

15.11.2. Durerea din osteoartrite

Reprezintă cea mai obişnuită cauză de durere la vârstnici. Este o formă de durere nociceptivă.

Terapia primară este reprezentată de AINS, asociate sau nu, în cazul în care există şi depresie sau tulburări de somn, cu antidepresante triciclice.

Nu trebuie uitat că la vârstnicii cu depresie severă creşte riscul suicidar.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia fizicală împiedică instalarea anchilozei progresive şi a contracturilor şi previne inactivitatea ce are prin ea însăşi efecte negative, severe asupra cartilajului articular.

Infiltraţiile intraarticulare sau în spaţiul epidural (în durerea lombară) cu anestezice locale şi corticosteroizi sunt recomandate şi la vârstnici.

Protezarea articulară este indicată în durerea dificil sau imposibil de tratat.

15.11.3. Durerea miofascială

Este comună la vârstnici; poate fi acută şi recurentă.

Se tratează cu AINS, prin injectarea punctelor trigger (cu un anestezic sau cu soluţie salină), cu ajutorul terapiei de tip stretching (întinderea muşchiului după o pulverizare prealabilă cu fluorimetan sau fluoro-etil).

Terapia fizicală şi TENS pot reduce disconfortul.

15.11.4. Sindroame dureroase neuropatice

La vârstnici, sunt mai rare comparativ cu cele nociceptive. Ca exemple sunt: polineuropatia dureroasă, nevralgia postherpetică, mononeuropatiile compresive, nevralgia trigeminală, durerea centrală, distrofia simpatică reflexă etc. Analgeticele adjuvante reprezintă prima indicaţie terapeutică.

15.11.5. Durerea psihogenă

Este o formă de durere cronică ce există în afara unei cauze organice sau pentru care există o explicaţie insuficient acordată la gradul durerii şi al disfuncţiei.

Durerea psihogenă se poate constata şi la bolnavi cu unele componente organice (de exemplu: artrita degenerativă a coloanei lombare, frecventă la vârstnici), unde se include în posibila explicare a mecanismului patogen. Se mai poate manifesta ca durere atipică facială, pelvină, lombo-sacrată sau ca o cefalee. În aceste cazuri, scopul terapiei este de a reduce atenţia pacientului asupra simptomelor şi de a-l învăţa tehnici comportamentale.

Cooperarea pacientului vârstnic poate fi dificilă, dar intervenţiile repetate pot determina mici schimbări cu efect cumulativ în timp.

Pentru durere se recomandă şi metode nefarmacologice, ca tehnicile de relaxare şi distracţia, TENS, terapia fizicală, injectarea punctelor trigger.

Este foarte important de subliniat că iatrogeneza creşte ca frecvenţă şi gravitate o dată cu vârsta subiectului, iar explicaţia constă în polimedicaţie şi, în genere, prin politerapie.

Bibliografie

1. Baran, R.W. – „Guidelines for the Management of Chronic Non-malignant Pain in the Elderly LTC resident; The paradigm, part II – Long term care", *Clinical Interface*, Nov/Dec 2000, pp. 52-62.
2. Bălăceanu-Stolnici, C. – *Geriatrie practică*, Editura Medicală AMALTEA, Bucureşti, 1998.

CAPITOLUL 16

ANGINA PECTORALĂ

O FORMĂ PARTICULARĂ A DURERII CARDIACE

George I.M. Georgescu,
Cătălina Arsenescu

16.1. Aspecte generale

Ischemia este lipsa de alimentare cu oxigen a ţesuturilor, ca urmare a unei perfuzii sanguine inadecvate; cardiopatia ischemică este o boală cu etiologii variate, al căror efect comun este perturbarea funcţiilor miocardului ca urmare a dezechilibrului dintre necesităţile miocardice de oxigen şi aportul de oxigen la miocard. Clasificarea cardiopatiei ischemice (OMS, 1974) cuprinde următoarele forme clinice:

- moartea subită primară;
- angina pectorală: de efort, spontană, stabilă sau instabilă;
- infarctul miocardic: acut sau vechi;
- insuficienţa cardiacă;
- tulburări de ritm şi conducere.

Această clasificare trebuie în prezent completată cu ischemia silenţioasă, angina vasospastică şi angina mixtă.

16.1.1. Determinanţii majori ai consumului de oxigen miocardic (MV.O2)

Sunt: *frecvenţa cardiacă, inotropismul, tensiunea parietală dezvoltată în timpul sistolei şi masa miocardică.* Tensiunea parietală se defineşte prin relaţia: $(P \times R) / G$, în care P este presiunea sistolică în ventriculul stâng, R – raza acestuia şi G – grosimea peretelui ventricular stâng. Oxigenul este consumat aproape în totalitate de către miocardul ventricular stâng; cota-parte reprezentată de consumul miocardului atrial şi al peretelui liber al ventriculului drept este neglijabilă. În ciclul cardiac, cea mai mare parte a oxigenului este consumată în timpul fazei de contracţie izometrică a ventriculului stâng; în timpul ejecţiei şi în diastolă consumul de oxigen este modest. În repaus, miocardul utilizează 27 ml oxigen/minut (sau 0,08 ml oxigen/g ţesut/minut), care provine dintr-un debit coronarian bazal de 250 ml sânge/minut (sau 0,7-0,9 ml sânge/g ţesut/minut).

Arterele coronare de conductanţă, mari, subepicardice şi arterele de rezistenţă, intramurale asigură adecvarea fluxului sanguin coronarian la necesităţile miocardului prin servomecanisme complexe, activate de către metaboliţii normali de efort ai muşchiului cardiac sau de către controlul neural. Aceste mecanisme fac ca în condiţii normale, creşterea muncii inimii (la efort sau în alte împrejurări) să se însoţească de vasodilataţie coronariană, de scăderea rezistenţei vasculare coronariene şi de creşterea, proporţională cu nevoile, a debitului sanguin coronarian. Inima normală supusă unei solicitări maximale poate creşte, prin mecanismele de reglare menţionate, debitul sanguin coronarian la valori de 4-5 ori mai mari decât debitul de repaus, asigurând pe această cale un aport de oxigen de 4-5 ori mai mare faţă de acela din timpul repausului. Capacitatea de creştere a debitului sângelui coronarian, exprimată ca diferenţa dintre debitul coronarian din timpul efortului maximal şi debitul coronarian bazal constituie *rezerva coronariană*.

16.1.2. Cauze şi mecanisme ale ischemiei miocardice

Factorii cauzali direcţi şi frecvenţi ai ischemiei miocardice sunt ateroscleroza coronariană (cauza cea mai obişnuită), tromboza coronariană şi spasmul coronarian. *Cauze rare* de ischemie sunt emboliile coronariene, arteritele coronariene, obstrucţia de ostiu coronar prin gomă sifilitică sau originea anormală, în artera pulmonară, a unei artere coronare.

Factorii favorizanţi ai ischemiei miocardice sunt creşterea masei miocardului prin hipertrofie ventriculară stângă (în stenoza aortică valvulară, cardiomiopatia hipertrofică, hipertensiunea arterială) şi scăderea capacităţii de transport sanguin a oxigenului, datorată anemiei.

Dezechilibrul dintre necesităţile de oxigen şi aprovizionarea cu oxigen a miocardului poate fi rezultatul acţiunii izolate sau combinate a următoarelor mecanisme:

- limitarea fluxului sanguin coronarian prin stenoze ateromatoase ale arterelor coronare subepicardice, mari, de conductanţă;
- scăderea aportului de oxigen, consecutivă spasmului coronarian sau anemiei;
- creşterea necesităţilor de oxigen ca urmare a tahicardiei, a stimulării inotrop pozitive, a creşterii tensiunii arteriale sistemice, a măririi razei ventriculului stâng sau a hipertrofiei ventriculare stângi.

Primul dintre aceste trei mecanisme este şi cel mai important. Dacă o stenoză ocupă mai puţin de 75% din suprafaţa de secţiune a arterei, debitul sanguin coronarian este normal în timpul repausului şi creşte în mod adecvat la efort, fără a se produce ischemie. Stenozele care ocupă o suprafaţă de 75-90% din aria vasului permit un debit coronarian normal în repaus, dar *limitează creşterea debitului coronarian la efort*, situaţie în care apare ischemia miocardică. La bolnavii cu hipertrofie ventriculară stângă, stenoze chiar mai puţin severe sunt capabile să limiteze creşterea debitului coronarian în timpul efortului. Stenozele care ocupă mai mult de 90% din suprafaţa unei artere coronare reduc debitul sanguin coronarian bazal, consecinţa fiind apariţia *ischemiei miocardice de repaus*.

Plăcile de aterom cauzatoare de stenoză pot fi *stabile* sau *complicate*; complicaţiile constau în ulcerare, tromboză, hemoragie subintimală şi spasm. *Placa de aterom simplă*, necomplicată reprezintă suportul morfologic al *anginei pectorale stabile*, în timp ce *placa de aterom complicată*, care poate progresa către ocluzia completă a arterei este suportul morfologic al *anginei instabile*. În lipsa unei circulaţii colaterale eficiente, ocluzia completă a unei artere coronare este urmată de ischemie severă şi de necroză în teritoriul miocardic

dependent de artera respectivă. Apariţia de colaterale cu efect protector este un efect al ischemiei cronice; obstrucţiile coronariene lent progresive stimulează atât formarea de colaterale, cât şi vasodilataţia arterelor de rezistenţă situate distal faţă de stenoză.

16.1.3. Efectele ischemiei miocardice

În ordinea relevanţei lor clinice, efectele ischemiei miocardice sunt următoarele:

- *Durerea* anginoasă.
- Reducerea *complianţei diastolice* a ventriculului stâng, urmată de creşterea presiunii telediastolice ventriculare stângi şi de *dispnee*.
- Deprimarea *funcţiei sistolice* a ventriculelor, ca urmare a apariţiei unor tulburări de contractilitate (hipokinezie, akinezie, diskinezie) segmentare sau globale, cauzatoare de *insuficienţă cardiacă* sau de *insuficienţă mitrală* prin disfuncţie de muşchi papilari.
- Modificări *electrocardiografice* ale repolarizării sau/şi instabilitate electrică, cu *tulburări de ritm şi conducere*.
- Modificări *metabolice* legate de trecerea miocardului la *anaerobioză*, constând în creşterea acidităţii sângelui venos coronar şi în apariţia unor concentraţii anormal crescute de H^+, potasiu, lactat, adenozină, inozină şi hipoxantină în sinusul venos coronar.

16.2. Tabloul clinic şi diagnosticul anginei pectorale

Angina pectorală este o formă clinică a cardiopatiei ischemice caracterizată printr-un tip particular de durere toracică. Deşi descrierea magistrală a acestui simptom a fost publicată de către William Heberden încă din 1768, şi astăzi, *datorită grabei şi superficialităţii medicului sau a ignoranţei sale, numeroase cazuri scapă diagnosticului sau, dimpotrivă, nu puţine persoane sănătoase sunt etichetate în mod incorect ca fiind purtătoare de angină.*

16.2.1. Anamneza

O anamneză corectă şi aprofundată, bine condusă de către un medic informat în amănunţime asupra particularităţilor durerii anginoase, *este esenţială pentru afirmarea diagnosticului*. Metodologia anamnezei trebuie să exploreze cele *patru caractere majore* (marile puncte cardinale) ale durerii: a) sediul, iradierea şi calitatea durerii; b) condiţiile de apariţie; c) durata şi d) răspunsul la administrarea sublinguală de nitroglicerină.

a) *Sediul, iradierea şi calitatea durerii*. Durerea anginoasă este de obicei localizată *retrosternal*; de aici ea se poate extinde în toată regiunea toracică anterioară sau numai în regiunea precordială, sau pe faţa anterioară a hemitoracelui drept. Rareori localizarea durerii este exclusiv *precordială*, iar ignorarea acestui fapt generează numeroase *diagnostice false* de angină pectorală.
În definirea sediului durerii, de o mare valoare diagnostică sunt *gesturile* cu care pacientul îl delimitează: întotdeauna cu întreaga palmă sau cu ambele palme şi niciodată cu un singur deget. De obicei, bolnavii aplică una sau ambele mâini pe stern, mişcându-le

în axul vertical al acestuia sau în sens lateral; uneori sediul durerii este arătat cu pumnul strâns şi aplicat pe stern („the clenched fist sign"). Acest ansamblu de gesturi asigură, cu maximum de acurateţe, *„diagnosticul nonverbal"* al durerii coronariene, deosebit de valoros la pacienţii cu dificultăţi obiective (neurologice) sau culturale de exprimare verbală.

Iradierea obişnuită, dar nu şi obligatorie a durerii, se poate face în jumătatea stângă sau/şi dreaptă a corpului, în următoarele sedii: membrul superior, de la braţ până la ultimele două degete, mandibulă, dinţi, interscapular, în ceafă sau în bolta palatină.

Calitatea durerii este percepută de către bolnav ca o apăsare, o greutate, o constricţie sau o arsură, iar caracterul acestei senzaţii este profund visceral şi nu superficial sau tegumentar.

De obicei, durerea apare în torace, extinzându-se sau nu în mod „centrifug" la locurile de iradiere descrise, dar există şi forma „centripetă" de angină în care durerea apare iniţial la periferie, în zonele de iradiere, iar ulterior cuprinde sau nu toracele. Formele de angină în care durerea se manifestă numai la locul de iradiere (de exemplu în mandibulă sau în ceafă) pot deveni *mari capcane diagnostice*, dacă medicul nu identifică şi nu analizează corect şi celelalte trăsături cardinale ale durerii coronariene.

Un simptom însoţitor important al durerii este *anxietatea* pacientului, frica de moarte iminentă determinând o comportare foarte sobră şi reţinută a acestuia în timpul crizei dureroase.

b) *Circumstanţele de apariţie* ale durerii anginoase sunt efortul fizic sau situaţiile echivalente cu acesta: solicitări psihoemoţionale, acte sexuale, prânzuri abundente, cât şi expunerea la frig. Există însă şi crize anginoase „spontane", de repaus, întâlnite în cazul anginei vasospastice sau în angina instabilă. Un ansamblu obişnuit de circumstanţe declanşatoare se realizează în criza de „angină matinală" a pacientului care părăseşte domiciliul, ieşind în ambianţa exterioară, mai rece, grăbit şi preocupat să ajungă la mijlocul de transport spre serviciu.

c) *Durata crizei de angină stabilă* este limitată la 2-5 minute în majoritatea cazurilor, rareori întinzându-se până la 15 minute. O durere cu sediu, calitate şi iradiere tipică, a cărei durată se prelungeşte peste 15 minute, este fie o angină instabilă, fie un debut de infarct miocardic acut (mai ales dacă administrarea sublinguală de nitroglicerină rămâne fără efect). Durerea încetează ca urmare a repausului sau a administrării de nitroglicerină; o formă particulară de angină (*second wind* sau *walk through*) este aceea în care continuarea efortului, printr-un mecanism probabil de „precondiţionare ischemică" este, în mod neaşteptat, urmată de încetarea durerii.

d) *Răspunsul la administrarea de nitroglicerină* este prompt în criza de angor stabil, dispariţia durerii producându-se la 2-5 minute după administrarea *sublinguală* a 0,3-0,5 mg nitroglicerină sau a 5-10 mg ISDN/ISMN. Se recomandă ca pacientul să-şi administreze nitroglicerina în poziţie şezândă; în ortostatism există riscul rar al unei hipotensiuni, iar în clinostatism creşterea întoarcerii venoase, care măreşte consumul de oxigen miocardic, limitează efectul medicaţiei. Dacă după 5 minute durerea mai persistă, administrarea de nitroglicerină poate fi repetată până la o doză totală de 3-5 comprimate, câte unul la un interval de 5 minute.

O uşoară cefalee după administrarea nitroglicerinei confirmă faptul că medicamentul este activ şi că nu s-a alterat prin învechire. Lipsa de răspuns a durerii la nitroglicerină poate fi întâlnită în angina instabilă severă, în infarctul miocardic acut deja instalat sau la pacienţii a căror durere nu este de cauză coronariană (pericardită acută, pneumotorax, pneumonie, durere toracică musculoscheletică etc.).

16.2.2. Ce nu este o durere anginoasă?

Împotriva etiologiei coronariene a unei dureri toracice pledează (după White, Negoiţă):

- caracterul acut, de împunsătură de cuţit sau de înţepătură de ac;
- durata de numai câteva secunde a durerii;
- durata prelungită la peste 30 minute (atenţie la un eventual infarct miocardic sau la o tahiaritmie paroxistică!);
- declanşarea durerii în repaus sau la schimbarea poziţiei corpului;
- dispariţia durerii la efort;
- declanşarea sau exacerbarea durerii la mişcarea braţului sau a toracelui;
- accentuarea durerii în timpul respiraţiei profunde;
- accentuarea durerii la apăsarea pe zona de proiecţie;
- lipsa de sobrietate şi asocierea a numeroase manifestări de tip nevrotic (căscat, palpitaţii, astenie);
- durerea arătată de pacient cu degetul la vârful inimii sau în hipocondrul stâng.

16.2.3. Examenul fizic în angina pectorală (în criză şi în afara crizei)

Pe lângă *semne extracardiace ale aterosclerozei sau semne cardiace ale unor afecţiuni care evoluează* cu *angină pectorală* (stenoza aortică valvulară, cardiomiopatia hipertrofică, hipertensiunea arterială sistemică, tahiaritmii paroxistice etc.), examenul fizic practicat de medic în timpul crizei anginoase poate descoperi *semne reversibile*, care dispar după terminarea spontană sau terapeutică a durerii. Aceste semne sunt: pulsaţiile sistolice anormale din aria precordială (*systolic bulge*), pulsul alternant, galopul atrial sau ventricular, suflul sistolic de regurgitare mitrală prin disfuncţie ischemică de muşchi papilari.

În mod obişnuit, la debutul crizei de angină stabilă de efort, consecinţă a unei obstrucţii coronariene fixe, *tensiunea arterială* şi *frecvenţa cardiacă* sunt mai mari decât în perioada intercritică. Produsul: *tensiune arterială sistolică* × *frecvenţa cardiacă* la care apare durerea anginoasă este denumit „pragul anginos" şi, de regulă, el este reproductibil, fiecare pacient având un prag anginos propriu.

În forma de angină vasospastică (Prinzmetal), cauzată nu de creşterea necesităţilor de oxigen, ci de reducerea debitului coronarian prin vasospasm, la debutul crizei, tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă se menţin în limitele obişnuite din perioada intercritică, dar, ca reacţie la durere, pe parcursul episodului anginos se pot dezvolta tahicardia şi hipertensiunea sistolică.

16.2.4. Evaluarea severităţii anginei pectorale stabile

O clasificare larg utilizată pentru gradarea severităţii durerii în angina pectorală stabilă este aceea propusă de Societatea Cardiovasculară Canadiană şi analoagă cu clasificarea NYHA a insuficienţei cardiace, care cuprinde patru clase:

Clasa 1: durere precipitată numai de un efort intens şi prelungit.
Clasa 2: durere care apare la un efort moderat şi care generează numai o uşoară limitare a activităţilor obişnuite.
Clasa 3: durere care apare la eforturi uşoare şi care limitează sever activităţile zilnice uzuale.
Clasa 4: durere declanşată de orice activitate fizică, oricât de uşoară, sau prezentă şi în repaus, cu caracter invalidant.

16.3. Explorări paraclinice la bolnavii cu angină pectorală

În angina pectorală, explorarea paraclinică are ca scop evidenţierea factorilor de risc coronarian, documentarea naturii coronariene a durerii, identificarea mecanismelor care produc durerea şi evaluarea severităţii substratului anatomo-funcţional al bolii.

16.3.1. Examene biochimice şi hematologice

Este necesară evidenţierea *hiperlipoproteinemiilor* şi a *diabetului zaharat*, prin dozarea *colesterolemiei* şi a *glicemiei*. Dacă valoarea colesterolemiei depăşeşte 240 mg%, este necesară aprofundarea diagnosticului hiperlipoproteinemiei prin măsurarea HDL-colesterolului, a LDL-colesterolului şi a trigliceridelor, după o perioadă de post cu durata de 12 ore. Dozarea *hemoglobinei* este utilă pentru identificarea cazurilor cu anemie, care este uneori un factor precipitant corectabil al durerii anginoase. În vederea ajustării posologiei medicaţiei antianginoase, cu deosebire la bolnavii cu hipertensiune arterială, este necesară evaluarea funcţiei renale prin măsurarea nivelului *ureei* şi a *creatininei* în sânge.

16.3.2. Electrocardiografia

16.3.2.1. Semnele electrocardiografice ale ischemiei miocardice

Modificările electrocardiografice caracteristice pentru ischemia miocardică sunt:

a) *subdenivelare orizontală sau de tip descendent a segmentului ST*, cu amplitudinea mai mare sau egală cu 1 mm şi durata mai mare sau egală cu 0,08 secunde;
b) *supradenivelarea segmentului ST*, cu convexitatea superioară şi amplitudinea mai mare sau egală cu 1 mm;
c) *prezenţa undei U negative*; aceste modificări pot fi prezente pe electrocardiograma de repaus (în afara crizei anginoase) sau pot apărea în cursul crizei de angină induse de efort, agenţi farmacologici (maleat de ergometrină, dipiridamol), sau de electrostimularea atrială. Pe lângă aceste trei criterii electrocardiografice de ischemie, *în timpul efortului* pot apărea încă două modificări electrocardiografice cu valoare diagnostică:
d) *creşterea amplitudinii undelor R sau S* şi a amplitudinii totale a complexului QRS;

e) *subdenivelarea de tip joncţional „lent ascendentă" a segmentului ST*, cu adâncimea mai mare sau egală cu 2 mm la jumătatea distanţei dintre nadirul undei S şi vârful undei T sau la 0,08 secunde după punctul „J" al segmentului ST.

Pentru a fi considerate criterii de pozitivitate în testele de efort, modificările electrocardiografice descrise trebuie să fie prezente în trei cicluri cardiace consecutive, înregistrate în timpul efortului sau după întreruperea acestuia.

Caracteristică pentru modificările electrice menţionate este apariţia lor „concentrată", într-un set de derivaţii electrocardiografice care corespund topografic zonei în care se dezvoltă sau este prezentă ischemia miocardică.

16.3.2.2. *Electrocardiograma de repaus, în afara şi în timpul crizei anginoase*

În afara crizei anginoase, 60-70% din bolnavii cu angină pectorală au o electrocardiogramă normală, 25% din cazuri prezintă anomalii minore şi nediagnostice ale segmentului ST şi undei T, iar în 15% din cazuri există fie modificări primare, majore şi diagnostice ale repolarizării, fie modificări secundare de repolarizare, datorate unor sechele de infarct miocardic, blocurilor de ramură sau hipertrofiei ventriculare stângi. În consecinţă, o *electrocardiogramă normală nu exclude şi nu contrazice diagnosticul clinic de angină pectorală*, iar creşterea aportului electrocardiogramei la confirmarea diagnosticului anginei pectorale poate fi obţinută prin înregistrarea sa *în timpul unei crize anginoase* (înainte şi după administrarea de nitroglicerină), în cursul testelor de provocare a ischemiei sau cu ajutorul monitorizării Holter.

16.3.2.3. *Electrocardiograma de efort*

La coronarieni, creşterea necesităţilor de oxigen miocardice din timpul efortului epuizează rezerva coronariană şi poate induce modificări electrocardiografice de ischemie miocardică. *Indicaţiile probelor de efort sunt :*

a) *clarificarea diagnosticului*, la pacienţii cu dureri atipice şi/sau modificări echivoce ori minore ale repolarizării pe electrocardiograma de repaus ;
b) *precizarea prognosticului*, care este cu atât mai rezervat cu cât modificările electrice de ischemie apar după un nivel de efort mai redus, la o frecvenţă cardiacă de efort mai scăzută şi într-un număr mai mare de derivaţii electrocardiografice, iar subdenivelarea „ischemică" a segmentului ST este mai pronunţată (mai mare sau egală cu 2 mm) sau se accentuează după încetarea efortului ;
c) *urmărirea progresiunii naturale a bolii ischemice coronariene sau a efectelor produse de diverse intervenţii terapeutice* (medicaţie antianginoasă, angioplastie percutană transluminală cu balon a arterelor coronare, operaţii chirurgicale de revascularizare miocardică) ;
d) *evidenţierea ischemiei miocardice latente* la persoanele asimptomatice şi cu electrocardiogramă de repaus normală, care cumulează factori de risc coronarian numeroşi ;
e) *reabilitarea coronarienilor*, prin efectuarea de eforturi fizice dozate, în cantitate crescândă şi în condiţii strict controlate.

Pentru eliminarea interferenţelor cronobiologice circadiene, testele de efort se recomandă a fi efectuate între orele 8 şi 14 ; ele sunt precedate de întreruperea în ultimele 24 ore a

medicaţiei antianginoase şi de un mic dejun uşor. Înaintea testului de efort se efectuează în mod obligatoriu de către medicul care execută testarea un *examen clinic complet* (anamneză, examen fizic, măsurători de puls şi tensiune arterială) şi se înregistrează o electrocardiogramă cu 12 derivaţii convenţionale. Aceste măsuri au ca scop descoperirea bolnavilor cu *contraindicaţii* pentru probele de efort şi limitarea accidentelor care pot rezulta din nerespectarea acestor contraindicaţii (tabelul 1).

Tabelul 1. *Contraindicaţiile testelor de efort*

I. CONTRAINDICAŢII ABSOLUTE:
• IMA în primele 6 zile de evoluţie (test de efort precoce – la 3 zile de la debut – se poate face în IMA necomplicat, tratat cu Streptokinază). • Angina instabilă: angina de repaus, angina de efort agravată. • Pacienţii cu leziuni coronariene severe pe *left main* (dovedite angiografic). • Stenoza aortică severă, cu angină pectorală sau sincopă – risc de: edem pulmonar acut, sincopă sau stop cardiac prin tulburări de ritm; este mai utilă monitorizarea Holter. • CMHO – risc de moarte subită (oprire cardiacă prin tulburări de ritm) – mai utilă monitorizarea Holter. • Tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare cu risc vital. • Endocardita infecţioasă. • Miocardita acută şi pericardita acută. • Blocul atrioventricular de gradul II/III (excepţie: blocul congenital). • Hipertensiunea arterială severă – TA > 240/130 mm Hg. • Embolia pulmonară. • Afecţiuni acute severe – stări febrile acute, tireotoxicoză, anemii severe, tromboflebită acută. • Boli metabolice decompensate – contraindicaţii absolute. • Insuficienţă ventilatorie severă. • Refuzul bolnavului.
II. CONTRAINDICAŢII RELATIVE:
• Afecţiuni neuromusculare, musculoscheletice sau articulare, care împiedică efectuarea exerciţiului fizic. • Stenoza aortică largă, la copil sau la tânăr. • Insuficienţa cardiacă congestivă NYHA IV – nu se face testul de efort dacă decompensarea este severă, dar se poate efectua testul de efort adaptat (trepte mici de efort, cu creştere continuă) pentru clasele NYHA I-II-III. • Hipertensiunea arterială severă. Valori de repaus mari ale TA fac ca la niveluri reduse ale efortului să fie atins un nivel al tensiunii care obligă la întreruperea testului înainte de a se obţine FCMT. • Anevrismul de VS. • Anevrismul de aortă.

Legenda prescurtărilor: IMA – infarctul miocardic acut; CMHO – cardiomiopatia hipertrofică obstructivă; FCMT – frecvenţa cardiacă maximă teoretică; VS – ventriculul stâng.

După ce bolnavului i se explică în detaliu procedura de testare, i se cere acceptţiunea pentru efectuarea probei, materializată prin semnarea de către pacient a actului de *consimţământ informat*. În laboratorul pentru teste de efort, prezenţa defibrilatorului, a pacemakerului extern, a trusei de intubaţie şi a drogurilor necesare pentru resuscitarea cardiorespiratorie este obligatorie, iar personalul medical trebuie să fie competent în efectuarea manevrelor de resuscitare.

Se trece apoi la efectuarea probei de efort, în trepte progresive, executate prin pedalarea la cicloergometru sau mers pe covor rulant, ţinta testării fiind atingerea *frecvenţei cardiace maxime teoretice* (FCMT) sau apariţia unuia sau mai multor criterii de întrerupere a probei de efort (tabelul 2). În timpul testării se monitorizează în permanenţă electrocardiograma, frecvenţa cardiacă şi tensiunea arterială. Diverse alte detalii cu privire la tehnica execuţiei progresive a probelor de efort depăşesc cadrul acestei lucrări.

În funcţie de intensitatea efortului realizat de pacient, testele de efort sunt *maximale*, atunci când în cursul lor se atinge FCMT; FCMT = 200 – vârsta (ani) la sexul feminin şi 220 – vârsta (ani) la bărbaţi, sau *submaximale*, dacă frecvenţa cardiacă realizată este 80-90% din valoarea FCMT.

În interpretarea electrocardiogramei de efort trebuie evitate capcanele generatoare de teste fals negative sau fals pozitive. Astfel, *următoarele modificări induse de efort sunt fiziologice şi nu reprezintă indicatori de ischemie miocardică*:

- scurtarea intervalului PR,
- scurtarea intervalului QT,
- creşterea amplitudinii undei P,
- devierea progresivă spre dreapta a ÂQRS,
- reducerea (imediat după efort) a amplitudinii undei T,
- creşterea duratei şi amplitudinii undei U pozitive,
- apropierea progresivă de linia izoelectrică a punctului „J".

Când în timpul unui test de efort nu se obţin modificări „ischemice", iar FCMT sau 80-90% din aceasta nu a fost atinsă, el trebuie considerat ca neinterpretabil din cauza insuficientului efort depus de pacient şi eventual poate fi repetat în zilele următoare, cu o mai bună cooperare a subiectului testat. *A afirma despre un asemenea test că este „negativ" constituie o eroare.*

Nu reprezintă criterii de test pozitiv negativarea izolată a undei T şi nici pozitivarea undei T, care pe traseul de repaus era negativă, decât dacă aceste modificări coexistă cu supra- sau subdenivelări ST „ischemice" clar definite sau cu negativarea prin efort a undei U.

Apariţia la efort a unor aritmii cardiace (extrasistole supraventriculare sau ventriculare, fibrilaţie atrială, tahicardii paroxistice) sau a unor tulburări de conducere atrioventriculară se întâlneşte mai frecvent la persoanele cu *cardiopatii organice*, dar *este posibilă şi la indivizi normali* şi nu este specifică pentru cardiopatia ischemică decât *în asociere* cu modificări de tip „ischemic" ale segmentului ST sau/şi cu durerea anginoasă, ambele produse ca urmare a efortului. La acest subset de pacienţi, care la efort asociază modificări electrocardiografice şi clinice de ischemie şi/sau tulburări de ritm şi de conducere, prognosticul este rezervat din cauza substratului anatomic cu leziuni obstructive severe, de boală ischemică bi- sau trivasculară.

Sensibilitatea şi specificitatea testelor de efort în detecţia obstrucţiilor coronariene semnificative este de 60-80%, iar valoarea lor predictivă depinde de prevalenţa cardiopatiei ischemice în subseturi populaţionale diverse. O încredere crescută ar trebui acordată rezultatelor (pozitive sau negative) ale testelor de efort maximale din subseturile populaţionale cu prevalenţa crescută a cardiopatiei ischemice (persoane în vârstă, bărbaţi cu numeroşi alţi factori de risc). Dimpotrivă, testele „pozitive" obţinute la persoane aparţinând unui grup populaţional cu prevalenţa scăzută a cardiopatiei ischemice (femei tinere, fără factori de risc) sunt în majoritate „fals pozitive", în acest grup populaţional valoarea predictivă a probelor de efort fiind redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă metodologia testelor de efort este corect aplicată, respectându-se indicaţiile, contraindicaţiile şi criteriile de întrerupere a efortului, *riscurile de accidente* (deces, infarct miocardic, tahicardie ventriculară susţinută sau fibrilaţie ventriculară) sunt minime.

Tabelul 2. *Criterii de terminare a testului de efort*

1. Atingerea pragului de efort propus	– frecvenţa cardiacă maximală sau submaximală
2. Argumentarea ischemiei miocardice	– durere anginoasă de gravitate medie, cu caracter progresiv ; – modificări ecg : supra- sau subdenivelare ST peste 2 mm.
3. Răspuns cronotrop inadecvat	– scăderea FC cu mai mult de 5 bătăi/minut.
4. Răspuns presor inadecvat	– scăderea TAS cu mai mult de 20 mm Hg ; – creşterea TAS > 250 mm Hg ; – creşterea TAD > 130 mm Hg.
5. Aritmii cu risc vital	– ventriculare : ESV agravate de efort (frecvente, salve, fenomen R/T), tahicardie sau fibrilaţie ventriculară ; – tahiaritmii supraventriculare : TPSV, flutter atrial, fibrilaţie atrială ; – bloc atrioventricular gr. II-III, BRD, BRS nou-apărute.
6. Insuficienţă circulatorie periferică (colaps)	– tegumente palide, transpirate, cianoză, scăderea amplitudinii pulsului.
7. Fenomene neurologice	
8. Oboseala şi dispneea extreme	
9. Defect de monitorizare ecg	
10. Solicitarea bolnavului de oprire a efortului	
11. Orice complicaţie cu risc pentru pacient	

Legenda prescurtărilor : ESV – extrasistole ventriculare ; TPSV – tahicardie paroxistică supraventriculară ; BRD – bloc de ramură dreaptă ; BRS – bloc de ramură stângă.

16.3.2.4. Monitorizarea Holter

Electrocardiografia ambulatorie Holter validează originea coronariană a unei dureri toracice, dacă o dată cu durerea apar modificări ale segmentului ST sau ale undei U de tip „ischemic", dar numeroase sunt cazurile în care subdenivelări ST fals ischemice pot fi produse de schimbări în poziţia corpului sau de hiperventilaţie. Sensibilitatea subdenivelării oblice sau rectilinii a segmentului ST, cu amplitudinea mai mare sau egală cu 1 mm şi durata mai mare sau egală cu 0,08 secunde variază între limite foarte largi, de 30-91 %, cu o specificitate de 70-80 %. Dacă *subdenivelarea ST nu se asociază cu angina şi/sau nu există o documentare angiografică a leziunilor coronariene obstructive, subdenivelarea segmentului ST nu trebuie privită ca o dovadă de ischemie miocardică*. Dimpotrivă, la bolnavii cu angină sau în cazurile coronarografic dovedite de cardiopatie ischemică, subdenivelarea sau supradenivelarea ischemică a segmentului ST este de regulă un marker fiabil al ischemiei silenţioase.

Indicaţii majore ale monitorizării Holter au pacienţii cu angină stabilă, în clasa a III-a de severitate, bolnavi cu angină instabilă şi cazurile cu angină vasospastică, la care numărul episoadelor de ischemie silenţioasă este mare, la fel ca şi prevalenţa aritmiilor ventriculare.

16.3.3. Ecocardiografia

Deşi vizualizarea originii arterelor coronare şi a primilor centimetri din traiectul acestora este posibilă prin ecocardiografie transtoracică sau transesofagiană cu o rată de succes de 90-99% pentru ostiul coronarei stângi, de 58-99% pentru trunchiul comun (*left main*), de 57-75% pentru bifurcaţia acestuia şi de 46-48% pentru porţiunea iniţială a coronarei drepte, relevanţa clinică a acestor imagini este deocamdată limitată, rare fiind cazurile în care stenoze cu sediul proximal în sistemul coronar pot fi localizate prin ecocardiografie. Coronara principală stângă este mai uşor examinabilă, ecocardiografia bidimensională transesofagiană fiind, în mâna examinatorilor cu multă experienţă, capabilă să detecteze stenoze de *left main* cu o sensibilitate de 67-100% şi o specificitate de 65-97%. În practică, totuşi, evaluarea directă a leziunilor coronare prin ecocardiografie are puţină popularitate, date fiind numeroasele cazuri fals pozitive, imposibilitatea unei cuantificări a severităţii leziunilor şi porţiunea limitată (iniţială) a patului arterial coronar abordabilă cu această metodă. Informaţii valoroase despre anatomia coronarelor pot fi obţinute numai cu tehnicile invazive de ecocardiografie *epicardică sau intravasculară*, costisitoare şi deocamdată de un interes clinic redus.

În schimb, informaţiile cu privire la *funcţia ventriculară stângă* obţinute prin examinarea bidimensională de rutină, pe cale transtoracică sunt extrem de utile pentru *decizia terapeutică*. Astfel ecocardiograma poate evidenţia tulburări segmentare de contractilitate sau anevrisme şi/sau regurgitări mitrale prin disfuncţie de pilier, la bolnavii cu angină pectorală postinfarct miocardic acut, corectabile prin intervenţii de revascularizare, rezecţie, protezare de valvă mitrală şi terapie vasodilatatoare, iar o fracţie de ejecţie sub 40% contraindică utilizarea verapamilului şi a diltiazemului şi obligă la o utilizare prudentă a betablocantelor adrenergice; dacă fracţia de ejecţie a ventriculului stâng se reduce sub 30%, utilizarea betablocantelor adrenergice este contraindicată.

Tulburările segmentare de kinetică parietală sunt adeseori absente pe ecocardiograma de repaus, dar ele pot fi induse prin *ecocardiografie de stres* (test de efort, pacing atrial, administrarea de dobutamină sau dipiridamol), iar topografia lor se corelează bine cu localizarea stenozelor coronariene. Testul cu dobutamină sau dipiridamol în doze mici identifică segmentele miocardice disfuncţionale, dar viabile (*stunned, or hybernating myocardium*), a căror funcţie se poate normaliza cu timpul, sau ca urmare a unei intervenţii terapeutice de restabilire a fluxului coronarian în artera sau arterele afectate.

16.3.4. Scintigrafia miocardică

Vizualizarea distribuţiei regionale a fluxului sanguin coronar este posibilă după injecţia intravenoasă a unor trasori radioactivi care difuzează în celulele miocardice, ^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi şi ^{99m}Tc-teboroximă, care emit raze gamma. Imaginile sunt achiziţionate cu ajutorul unei camere de scintilaţie şi sunt prezentate sub formă planară sau tomografică (SPECT – *single photon emission computed tomography*). În prezent, tomografia (SPECT) este procedeul cel mai utilizat. Aspectul normal este acela de captare omogenă a trasorului radiofarmaceutic. Prezenţa unuia sau mai multor defecte de perfuzie (zone reci), atât în repaus, cât şi după un stres (efort fizic, dobutamină i.v.) sau după vasodilataţie coronariană indusă cu dipiridamol ori cu adenozină, relevă maldistribuţia regională a fluxului sanguin coronarian, determinată de stenoze coronariene semnificative, cu o sensibilitate de 76-95% şi o specificitate de 56-92%.

Scanned with OKEN Scanner

16.3.5. Coronarografia

Coronarografia identifică sediul anatomic al stenozelor ateromatoase coronare, gradul lor de severitate, numărul de vase afectate, existenţa unui pat vascular de *run-off* distal care să permită anastomoza aortocoronariană, cât şi prezenţa şi intensitatea circulaţiei colaterale.

În funcţie de informaţiile anatomice obţinute ca urmare a examenului coronarografic, *pacienţii pot fi separaţi în trei categorii*: a) cu indicaţii pentru tratamentul medicamentos; b) cu indicaţii de angioplastie transluminală percutană a coronarelor; c) cu indicaţii de by-pass aorto-coronarian sau de anastomoză a arterei mamare interne sau gastroepiploice cu o arteră coronară.

1) *Opţiunea pentru terapie medicamentoasă* se aplică pacienţilor cu clasa de severitate 1 sau 2, care pot efectua un test de efort prelungit fără modificări electrocardiografice majore, la care funcţia ventriculară stângă, apreciată ecocardiografic sau prin examinare cu radionuclizi depăşeşte 40%, iar trunchiul principal (*left main*) al arterei coronare stângi este indemn de stenoză, deşi există leziuni bi- sau trivasculare cu localizare distală. Alte argumente în favoarea tratamentului conservator sunt: asocierea unor boli grave, care contraindică actele chirurgicale, vârsta peste 75 de ani sau un aspect anatomic al leziunilor neadecvat pentru intervenţia de revascularizare.
2) *Candidaţii pentru angioplastie percutană transluminală* sunt anginoşii cu stenoze severe (70-95%), concentrice şi scurte (< 10 mm), situate proximal şi uşor accesibile, dar nu la nivelul ostiilor coronare, fără ocluzie completă sau calcificare.
3) *Indicaţiile intervenţiilor de revascularizare chirurgicală* sunt controlul anginei severe, refractare la terapia medicamentoasă maximală, sau pacienţii cu intoleranţă la drogurile antianginoase majore şi care prezintă obstrucţii coronariene semnificative şi neabordabile prin angioplastie transluminală. Intervenţiile chirurgicale de revascularizare miocardică ameliorează sau suprimă angina şi prelungesc durata vieţii la pacienţii cu:
   a) stenoză de *left main* cu diametrul ≥ 50%;
   b) stenoză proximală a interventricularei anterioare cu diametrul ≥ 75%, asociată cu o stenoză ≥ 50% a altei artere;
   c) test de efort intens pozitiv cu durere, subdenivelare ST „ischemică” de 3-5 mm în numeroase derivaţii electrocardiografice şi hipotensiune arterială;
   d) leziuni obstructive bi- sau trivasculare, asociate cu o fracţie de ejecţie de 20-40%.

16.4. Tratamentul anginei pectorale

Terapia cuprinzătoare a anginei pectorale include *corecţia factorilor de risc, măsuri generale nefarmacologice, medicaţia antianginoasă şi metode de revascularizare miocardică*. În acest text se va da prioritate terapiei cu medicaţie antianginoasă, care este, pe de o parte, cea mai obişnuită alternativă, iar pe de altă parte este adeseori incorect concepută sau eronat aplicată.

16.4.1. Medicaţia antianginoasă

Medicamentele antianginoase cuprind nitraţi, betablocante adrenergice, antagonişti ai canalelor de calciu, molsidominul şi droguri auxiliare (digitala, anticoagulante, medicaţia anti-plachetară şi trimetazidina).

16.4.1.1. Nitraţii

Nitraţii dilată muşchiul neted vascular prin intermediul oxidului nitric (NO), efectul vasodilatator fiind mai pronunţat asupra venelor decât asupra arterelor. Venodilataţia membrelor inferioare are ca rezultat, mai ales în ortostatism sau în poziţie şezândă, sechestrarea sângelui în rezervorul venos al membrelor inferioare şi reducerea întoarcerii venoase, a presarcinii şi a dimensiunilor diastolice ale inimii ; în final se produce scăderea consumului de oxigen miocardic. Nitraţii dilată atât arterele coronare sănătoase, cât şi stenozele coronariene excentrice, de asemenea ei favorizează redistribuţia sângelui prin colaterale de la ariile miocardice bine perfuzate la ariile ischemice, îndeosebi în zonele subendocardice.

Administrarea cronică, la intervale egale de timp, sau permanentă (perfuzie continuă) a nitraţilor produce *toleranţă* ; după administrarea per os, toleranţa apare în câteva zile sau în câteva săptămâni, iar după perfuzia cu nitroglicerină în câteva ore. Apariţia toleranţei poate fi întârziată sau evitată prin distribuirea neuniformă, asimetrică a prizelor de medicaţie în cursul a 24 ore.

Nitroglicerina, în comprimate de 0,5 mg, este drogul de elecţie pentru *tratamentul crizei anginoase* ; efectul antianginos apare în 2-5 minute şi durează 10-30 minute. Pentru întreruperea unei crize anginoase pot fi necesare până la 5 comprimate, administrate sublingual, câte unul la fiecare 5 minute.

Nitroglicerina transcutană este conţinută în sisteme transdermice de 5 mg sau 10 mg care se aplică pe pielea toracelui sau a abdomenului dimineaţa şi se îndepărtează seara, înainte de culcare. Nu întrerupe criza de angină, dar o poate preveni.

Nitroglicerina pentru uz intravenos se prezintă în fiole de 5 mg şi se administrează în perfuzie în doze de 5-100 micrograme/minut, în unitatea de terapie intensivă, sub controlul strict al tensiunii arteriale şi al frecvenţei cardiace ; este indicată în *tratamentul anginei pectorale instabile, al infarctului miocardic acut, al insuficienţei ventriculare stângi şi al crizei hipertensive*.

Isosorbid dinitratul (ISDN) se prezintă în comprimate de 5 sau de 10 mg, ori în forme retard (capsule sau comprimate) de 20-40-60-80-120 mg. Comprimatele de 5 mg se administrează sublingual pentru întreruperea sau profilaxia crizei anginoase ; instalarea acţiunii este mai lentă cu 3-5 minute decât a nitroglicerinei, în schimb efectul antianginos are o durată mai mare, de 30-45 minute. După prima traversare hepatică, ISDN se descompune în metabolitul său activ – Isosorbid 5-mononitratul. În tratamentul de fond al anginei pectorale, doza de ISDN este de 20-40 mg × 3 pe zi, orele de administrare fiind de obicei 6-12-18.

Isosorbid 5-mononitratul (ISMN) se prezintă în comprimate sau în capsule retard de 20-40-60-80-120 mg. Doza uzuală este de 20-40 mg × 3 pe zi, la orele 6-12-18.

Pentaeritritil tetranitratul (PETN) se prezintă în comprimate retard sau în capsule de 20-40-50 şi 80 mg. Doza uzuală este de 20-60 mg × 3 pe zi, la orele 6-12-18.

Toţi nitraţii au ca *indicaţie suplimentară importantă insuficienţa ventriculară stângă* asociată la angina pectorală, întrucât aceste medicamente reduc hipertensiunea pulmonară şi ameliorează dispneea.

16.4.1.2. Betablocantele adrenergice

Au o valoare bine dovedită în ameliorarea anginei pectorale stabile, fiind capabile să reducă numărul episoadelor dureroase la mai mult de 75% din bolnavii trataţi. Acţiunea antianginoasă a betablocantelor decurge din reducerea consumului de oxigen miocardic, din ameliorarea fluxului sanguin coronarian şi din efectele antiaritmice.

Consumul de oxigen miocardic scade ca urmare a reducerii frecvenţei cardiace în repaus şi a limitării creşterii acesteia la efort, a deprimării inotropismului şi a reducerii debitului cardiac şi a tensiunii arteriale. Prelungirea diastolei, secundară bradicardiei creşte durata timpului de perfuzie diastolică a arterelor coronare de rezistenţă şi ameliorează fluxul sanguin coronarian în ariile ischemice. Rărirea frecvenţei ventriculare în fibrilaţia atrială, cât şi suprimarea sau prevenirea aritmiilor ventriculare condiţionate de ischemie sau de descărcarea de catecolamine reduce incidenţa morţii subite prin fibrilaţie ventriculară primară a coronarienilor. Utilizarea clinică a betablocantelor adrenergice este influenţată de trei proprietăţi: *cardioselectivitatea, activitatea simpatomimetică intrinsecă şi solubilitatea în lipide*, calităţi de care depind acţiunea asupra receptorilor, pătrunderea şi metabolizarea drogurilor în ficat şi efectele directe asupra ţesutului cerebral.

Cardioselectivitatea constă în blocarea preferenţială a receptorilor beta-1 cardiaci, dar nu şi a receptorilor beta-2 din bronhii sau artere, evitându-se astfel vasoconstricţia arterială sau bronhospasmul.

Activitatea simpatomimetică intrinsecă (ASI) produce un modest efect agonist propriu, dar blochează efectul agonist mult mai mare al catecolaminelor endogene. Este utilă la pacienţii cu arteriopatii obliterante periferice sau cu bradicardie de repaus. Betablocantele adrenergice cu ASI au efecte adverse mai reduse asupra metabolismului lipidic decât cele lipsite de ASI.

Inexistenţa *solubilităţii în lipide* generează două avantaje clinice semnificative: medicamentul nu se mai metabolizează în ficat, astfel relaţia între doză şi efect devenind mai previzibilă, iar lipsa de pătrundere în ţesutul cerebral evită efectele secundare neuropsihice.

Posologia principalilor agenţi terapeutici ai acestei clase de droguri antianginoase este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3. *Posologia medicaţiei betablocante adrenergice*

Medicamentul	Cardio-selectivitate	ASI	Solubilitate în lipide	Forma farmaceutică	Doza (mg)	Nr. Prize
Propranolol				Comprimate 10-40 mg	10-40	2-4
Atenolol	+		–	Comprimate 50 mg	50-100	1
Metoprolol	+			Tablete 50-100 mg	50-100	2-4
Oxprenolol		+		Tablete 40-80 mg	40-80	2-3
Sotalol			–	Tablete 80-160 mg	80-160	1-2
Betaxolol	+			Tablete 10-20 mg	10-20	1
Bisoprolol	+			Tablete 5-10 mg	2,5-5	1-2
Bunitrolol				Tablete 10 mg	10	3
Carteolol		+	–	Tablete 5-10 mg	2,5-10	1
Acebutolol	+	+	–	Tablete 200 mg	200-400	2
Pindolol		+		Tablete 5-10 mg	10	2-3
Nadolol			–	Tablete 40-80 mg	40-80	1-3
Timolol				Tablete 10 mg	10	2
Celiprolol	+	+	–	Tablete 200-400 mg	400	1

Asocieri medicamentoase avantajoase se pot face între nitraţii retard şi betablocante sau nifedipină şi betablocante. *Indicaţiile majore ale terapiei cu betablocante* sunt reprezentate de angina pectorală stabilă de efort, asociată sau nu cu hipertensiune arterială, hipertiroidie sau fibrilaţie atrială cronică, în absenţa disfuncţiei ventriculare stângi.

Scanned with OKEN Scanner

16.4.1.3. Blocantele canalelor de calciu

Acţiunea antianginoasă a acestor medicamente se datoreşte efectului lor de vasodilatare coronariană, capacităţii de liză a spasmului coronarian, dar şi efectelor bradicardizante, antihipertensive sau inotrop negative, care au ca rezultat scăderea consumului de oxigen miocardic. Posologia principalilor agenţi terapeutici ai acestei clase de droguri antianginoase este prezentată în tabelul 4.

Tabelul 4. *Posologia medicamentelor blocante ale canalelor de calciu*

Medicamentul	Forma farmaceutică	Doza zilnică
Nifedipin	Comprimate 10 mg	10-30 mg × 3
Diltiazem	Comprimate 60-90 mg	60-90 mg × 3-4
Verapamil	Comprimate 40-80 mg	40-120 mg × 3
Amlodipine	Comprimate 5-10 mg	5-10 mg × 1
Felodipine	Capsule 2,5-5-10 mg	5-10 mg × 1
Isradipine	Tablete 2,5 şi Comprimate 5 mg	2,5-10 mg × 2
Nicardipine	Capsule 20 mg	20-40 mg × 3

Asocierile medicamentoase sunt posibile între nitraţii retard şi anticalcice sau între nifedipin şi betablocantele adrenergice. *Nu se asociază* diltiazem sau verapamil cu betablocante adrenergice, din cauza riscului major de bradiaritmie severă sau de precipitare a insuficienţei cardiace.

Indicaţiile primare ale terapiei cu blocante ale canalelor de calciu sunt angina pectorală vasospastică şi angina pectorală mixtă (cu prag variabil), dar aceste droguri sunt eficace şi în angina stabilă de efort, mai ales în cazurile cu hipertensiune arterială sau fibrilaţie atrială coexistentă, atât în asociere cu nitraţii retard, cât şi în administrare izolată.

16.4.1.4. Molsidominul

Este un medicament vasodilatator cu structură diferită de aceea a nitraţilor, dar cu un mecanism de acţiune (eliberare de NO) şi efecte asemănătoare acelora pe care le posedă nitraţii. După activare hepatică, eliberarea de NO determină relaxarea muşchiului neted vascular, atât prin acţiune directă, cât şi prin creşterea cantităţii de cGMP. Vasodilataţia, mai pronunţată în sectorul venos, prin scăderea întoarcerii venoase la inimă, reduce tensiunea parietală şi consumul de oxigen miocardic. La fel ca şi nitroglicerina, molsidominul dilată stenozele coronare excentrice şi creşte fluxul sanguin spre regiunea poststenotică. Medicamentul nu deprimă contractilitatea miocardului şi nu modifică frecvenţa cardiacă ; dimpotrivă, ca urmare a ameliorării ischemiei el poate determina creşterea fracţiei de ejecţie sau a contractilităţii unora din segmentele ventriculului stâng.

Molsidominul se prezintă sub formă de comprimate de 1 mg, 2 mg sau 4 mg, sau în tablete retard de 8 mg. Este indicat în toate formele de angină pectorală. În angina pectorală stabilă se administrează câte o tabletă retard de 8 mg la fiecare 6-8 ore. În insuficienţa cardiacă posologia este de 16 mg (2 tablete retard), de 2 ori pe zi la 12 ore interval.

Indicaţii particulare pentru terapia cu molsidomin prezintă pacienţii la care nitraţii retard nu pot fi administraţi întrucât produc o cefalee insuportabilă sau cazurile în care administrarea cronică a nitraţilor a determinat apariţia toleranţei.

Asocierea molsidominului cu betablocante adrenergice, antagonişti ai calciului, nitraţi retard sau medicamente antihipertensive poate precipita o hipotensiune nedorită.

Scanned with OKEN Scanner

16.4.2. Terapia medicamentoasă auxiliară

16.4.2.1. Digitala

Este utilă la anginoşii cu cardiomegalie, disfuncţie ventriculară stângă şi/sau fibrilaţie atrială, la care efectele bradicardizante şi de reducere a dimensiunilor inimii realizează o reducere a consumului de oxigen miocardic, mult mai importantă decât creşterea consumului de oxigen rezultată din acţiunea inotrop pozitivă a drogului, bilanţul final fiind reducerea consumului de oxigen miocardic, urmată de rărirea crizelor de angină. Dimpotrivă, la pacienţii cu ritm sinusal şi inimă de dimensiuni normale, fără disfuncţie ventriculară stângă, digitalizarea este inutilă sau chiar periculoasă, căci stimularea inotrop pozitivă creşte consumul de oxigen miocardic şi poate precipita crize anginoase.

16.4.2.2. Dipiridamolul

În administrare *orală*, are o acţiune vasodilatatoare coronariană modestă. Se prezintă în drajeuri de 25 sau 75 mg. Doza zilnică este de 150-225 mg, divizată în trei prize. *Administrarea intravenoasă a dipiridamolului este riscantă*, întrucât prin vasodilatarea arterelor coronare sănătoase se creează un efect de „furt" al sângelui din zona ischemică şi agravează ischemia. Nu este un medicament important în tratamentul anginei pectorale, *administrarea sa ca monoterapie a anginei este o greşeală terapeutică majoră*; poate fi asociat celorlalte droguri antianginoase doar pentru acţiunea sa antiagregantă plachetară.

16.4.2.3. Acidul acetilsalicilic

În doze de 125-375 mg pe zi posedă efecte antiagregante plachetare; este util în toate formele de angină pectorală (stabilă, instabilă, vasospastică) şi în tratamentul infarctului miocardic acut.

16.4.2.4. Carbocromena

Nu are valoare terapeutică.

16.4.2.5. Medicaţia anticoagulantă (heparina, acenocumarol)

Este indispensabilă în tratamentul anginei pectorale instabile.

Tabelul 5. *Contraindicaţii ale medicaţiei antianginoase*

MEDICAMENT	CONTRAINDICAŢII
BETABLOCANTE	CARDIACE: bradicardie severă, bloc atrio-ventricular, insuficienţă ventriculară stângă PULMONARE: astm bronşic VASCULARE PERIFERICE: arteriopatii obstructive şi funcţionale ale membrelor SNC: coşmaruri, astenie DIABET ZAHARAT INSULINODEPENDENT: contraindicaţie relativă

MEDICAMENT	CONTRAINDICAŢII
NITRAŢI RETARD	CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ OBSTRUCTIVĂ HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ STENOZA AORTICĂ VALVULARĂ INFARCTUL MIOCARDIC ACUT AL VENTRICULULUI DREPT TAMPONADA CARDIACĂ PERICARDITA CONSTRICTIVĂ STENOZA MITRALĂ STRÂNSĂ
DIHIDROPIRIDINE (NIFEDIPINA)	HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ STENOZA AORTICĂ VALVULARĂ SEVERĂ CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ OBSTRUCTIVĂ INSUFICIENŢA CARDIACĂ SEVERĂ
NON-DIHIDROPIRIDINE (VERAPAMIL, DILTIAZEM)	SINDROMUL NODULUI SINUSAL BOLNAV BLOCUL ATRIOVENTRICULAR INSUFICIENŢA VENTRICULARĂ STÂNGĂ FIBRILAŢIA ATRIALĂ DIN SINDROMUL WPW PREZENŢA TOXICITĂŢII DIGITALICE HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ
ASPIRINA	DIATEZE HEMORAGICE SURSE ACTIVE/POTENŢIALE DE SÂNGERARE DIGESTIVĂ/GENITOURINARĂ ASTMUL BRONŞIC INDUS DE ASPIRINĂ
DIPIRIDAMOLUL	ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ
TICLOPIDINA	NEUTROPENIA
HEPARINA	SURSE ACTIVE/POTENŢIALE DE SÂNGERARE TROMBOCITOPENIA

16.4.2.6. *Trimetazidina*

Acţionează intracelular, reducând consumul de O_2 al miocitelor. Se foloseşte *numai în asociere cu medicaţia antianginoasă majoră*!

16.4.3. Terapia de revascularizare miocardică

Se realizează prin angioplastie percutană transluminală a arterelor coronare sau prin intervenţii chirurgicale de by-pass cu grefă de venă safenă, sau de implantare în artera coronară a arterei mamare interne. Aceste intervenţii *înlătură durerea anginoasă* la peste 90% din bolnavi şi *pot prelungi durata şi creşte calitatea vieţii la categorii speciale de pacienţi* precum: a) cei cu leziuni trivasculare sau de *left main*; b) cei cu leziuni a două vase, din care una situată proximal pe artera descendentă anterioară (interventriculară); c) cei cu antecedente de infarct şi disfuncţie ventriculară, asociate la indicaţiile de la punctele a) şi b).

16.5. Tratamentul anginei pectorale stabile

16.5.1. Corecţia factorilor de risc

Corecţia factorilor de risc modificabili (tabelul 6) este o atitudine terapeutică esenţială şi majoră în managementul anginei pectorale, *cu atât mai importantă cu cât pacientul cumulează un număr mai mare de factori de risc nemodificabili* (tabelul 7).

Tabelul 6. *Factorii de risc cardiovascular modificabili (după recomandările EAS, ESC, ESH, 1994)*

STILUL DE VIAŢĂ NEGATIV (MODIFICABIL)
♦ Alimentaţia bogată în : • calorii • lipide saturate • colesterol
♦ Fumatul > 10 ţigări/zi
♦ Consumul de alcool > 30 g/zi
♦ Sedentarismul
♦ Stresul psiho-social
ALTE CARACTERISTICI INDIVIDUALE MODIFICABILE
♦ Dislipidemiile
♦ Hipertensiunea arterială
♦ Diabetul zaharat sau scăderea toleranţei la glucoză
♦ Obezitatea
♦ Factorii trombogeni

Renunţarea definitivă şi completă la fumat, reducerea consumului de alcool, scăderea greutăţii corporale cât mai aproape de valoarea ideală reprezentată de indicele de masă corporală [G (kg)/T(m)^2] cu valoarea de 22-25 kg/m^2, controlul dietetic şi medicamentos al hipertensiunii arteriale şi diabetului zaharat, limitarea stresului social sau comportamental şi tratamentul hiperlipemiilor sunt obiective importante în abordul global al bolnavului cu angina pectorală.

Tabelul 7. *Factorii de risc cardiovascular nemodificabili (după recomandările EAS, ESC, ESH, 1994)*

CARACTERISTICI INDIVIDUALE NEMODIFICABILE
♦ Vârsta > 45 ani (bărbaţi) şi > 55 ani (femei)
♦ Sexul masculin
♦ Istorie familială de boli cardiovasculare aterosclerotice[1]
♦ Istorie personală de boli cardiovasculare aterosclerotice[2]
1. Moartea subită < 55 ani la bărbaţi şi < 65 ani la femei, rude de gradul I ale pacientului sau bolile de mai jos 2. Infarctul miocardic, angina pectorală, boala cardiovasculară (inclusiv ocluzia carotidiană), arteriopatia obliterantă periferică, stare după angioplastie coronariană transluminală percutantă (PTCA) sau by-pass coronarian (CABG)

Scanned with OKEN Scanner

Dintre lipidele plasmatice (tabelul 8), cele mai aterogene sunt *„low density" lipoproteinele* (LDL). Hipertrigliceridemia izolată (tabelul 9) nu este aterogenă, ea capătă efecte aterogene numai în asociere cu creşterea LDL-colesterolului sau cu scăderea fracţiunii protectoare, antiaterogene de *„high density" lipoproteine* – HDL.

Tabelul 8. *Clase de lipoproteine plasmatice*

Clasa de lipoproteine	Structura chimică	Apolipoproteine vectoare	Efect aterogen	Densitate *vs* diametru
Chilomicroni	TG alimentare CE	A I, II, IV, B 48, C I-III, E	O	Diametru
Fragmente de chilomicroni	CE alimentare	B 48, E	+/-O	
VLDL	TG endogene	B 100, C I-III, E	O	
IDL	CE, TG	B 100, E	+/-O	
LDL (LDL-C)	CE	B 100	+++	
HDL_{2-3}	CE	A I-III, C I-III, E	---	Densitate

O absent; +/- incert; +++ intens aterogen; --- antiaterogen

Tabelul 9. *Clasificarea hiperlipoproteinemiilor (Fredrickson)*

Tip	Lipoproteine crescute	Colesterol plasmatic	Trigliceride plasmatice	Efect aterogen	Prevalenţă
I	Chilomicroni	n, +	++++	0	< 1%
II a	LDL	++	n	+++	10%
II b	LDL + VLDL	++	++	+++	40%
III	IDL	++	+++	+++	< 1%
IV	VLDL	n, +	++	+	45%
V	VLDL + Chilomicroni	++	++++	+	5%

n=normal; + ... ++++ = crescut ... foarte crescut

Criteriile de iniţiere a dietei şi terapiei medicamentoase în hiperlipoproteinemii (tabelul 10) variază în funcţie de particularităţile clinice individuale şi de numărul factorilor de risc acumulaţi de pacient. Dacă la persoanele indemne de cardiopatie ischemică, cu mai puţin de doi factori de risc asociaţi hiperlipoproteinemiei, nivelul ideal al LDL-colesterolemiei este sub 160 mg%, iar corecţia prin dietă începe atunci când valoarea LDL-colesterolemiei depăşeşte acest nivel, medicaţia fiind indicată pentru valori ale colesterolemiei mai mari sau egale cu 190 mg%, la coronarianul cu sau fără angină nivelul LDL-colesterolului seric ar trebui să se situeze sub 100 mg%, corecţia prin dietă fiind începută când această valoare depăşeşte 100 mg%, iar medicaţia fiind utilizată pentru cazurile cu LDL-colesterolemie mai mare de 130 mg%.

Tabelul 10. *Criterii de iniţiere a dietei şi terapiei medicamentoase în HLP*

Cardiopatie ischemică	Alţi factori de risc	Nivelul ideal al LDL-colesterolului (mg/dl)	Dieta începe la (mg/dl)	Medicaţia începe la (mg/dl)
ABSENTĂ	< 2	< 160	≥ 160	≥ 190
ABSENTĂ	≥ 2	< 130	≥ 130	≥ 160
PREZENTĂ		≤ 100	> 100	≥ 130

AMA, NCEP, 1994

Scanned with OKEN Scanner

O abordare mai realistă a nivelurilor-ţintă pentru terapia normolipemiantă este prezentată în tabelul 11. *La coronarieni este de dorit ca valoarea colesterolemiei să fie adusă sub 190 mg%, cu LDL-colesterol sub 110 mg% şi HDL-colesterol mai mare de 45 mg% la sexul masculin şi de 55 mg% la sexul feminin, pentru trigliceride nivelul seric optim situându-se sub 200 mg%.*

Tabelul 11. *Niveluri-ţintă ale terapiei normolipemiante (mg/dl)*

	Alţi factori de risc		Profilaxie secundară
	nu	da	
Colesterol total	195-230	≤ 200	≤ 190
LDL-colesterol	155-175	≤ 135	≤ 110
Trigliceride	≤ 200	≤ 200	≤ 200
HDL-colesterol	> 35 (B) > 45 (F)	> 45 (B) > 55 (F)	> 45 (B) > 55 (F)

SOCIETATEA EUROPEANĂ DE ATEROSCLEROZĂ, 1992

Au un *risc crescut* şi *o prioritate pentru tratamentul cu medicaţie normolipemiantă* pacienţii care se încadrează în profilul biochimic descris în tabelul 12.

Tabelul 12. *Pacienţi cu risc crescut şi cu prioritate în tratamentul normolipemiant*

Colesterol	> 240 mg %
LDL-colesterol şi factori de risc (+2)	> 140 mg %
LDL-colesterol	> 190 mg %
Trigliceride şi LDL↑ sau HDL↓	> 400 mg %
Trigliceride	> 1.000 mg % (risc de pancreatită acută)

(Opie şi Frishman, 1995)

Medicaţia normolipemiantă cuprinde răşini sechestrante de acizi biliari, inhibitori ai absorbţiei intestinale a colesterolului, inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), inhibitori ai lipolizei, activatori ai lipoproteinlipazei (fibraţi) şi inhibitori ai colesterol-sintetazei.

Posologia acestor agenţi este prezentată în tabelul 13.

Tabelul 13. *Clase de droguri normolipemiante*

I. RĂŞINI SECHESTRANTE DE ACIZI BILIARI			
1. COLESTIRAMINĂ	4-32 g/zi	2. COLESTIPOL	5-30 g/zi
II. INHIBITORII ABSORBŢIEI INTESTINALE A COLESTEROLULUI			
1. SITOSTEROL	2-10 g/zi		
III. INHIBITORII HMG-CoA REDUCTAZEI (STATINE)			
1. LOVASTATINĂ	10-80 mg/zi	4. FLUVASTATINĂ	20-40 mg/zi
2. PRAVASTATINĂ	10-40 mg/zi	5. SIMVASTATINĂ	10-40 mg/zi
3. ATORVASTATINĂ	10-80 mg/zi	6. CERIVASTATINĂ	0,3-1,6 mg/zi
IV. INHIBITORI AI LIPOLIZEI			
1. NIACINĂ	2-10 g/zi	3. ACIPIMOX	0,5-0,75 g/zi
2. PIRIDILCARBINOL	0,5-1,5 g/zi		
V. ACTIVATORII LIPOPROTEINLIPAZEI (FIBRAŢII)			
1. BEZAFIBRAT	200-600 mg/zi	3. GEMFIBROZIL	200-1350 mg/zi
2. FENOFIBRAT	200-300 mg/zi	4. CLOFIBRAT	500-2000 mg/zi
VI. INHIBITORII COLESTEROL SINTETAZEI			
1. PROBUCOL	0,5-1 g/zi		

Compuşii cei mai activi sunt *statinele*, care produc scăderea pronunţată a LDL-colesterolului, scăderea moderată a trigliceridelor şi creşterea fracţiunii protectoare de HDL-colesterol, urmate de *fibraţi*, care produc, pe lângă reducerea LDL-colesterolului şi creşterea HDL-colesterolului, scăderi substanţiale ale trigliceridelor serice; *ambele clase de medica- mente promovează regresia anatomică a aterosclerozei.*

Când, după dietă şi efort fizic, o terapie normolipemiantă cu un singur agent medicamentos aplicat timp de 3-6 luni nu corectează hiperlipoproteinemia, devine indicată asocierea a două sau chiar trei droguri; terapia dublă sau triplă se construieşte în funcţie de profilul biochimic al dislipidemiei (tabelul 14), dar asocierea statinelor cu fibraţii sau cu niacina induce un *risc crescut de miopatie striată*.

Tabelul 14. *Asocieri terapeutice în funcţie de formele hiperlipoproteinemiilor*

LDL-COL. > 130* **TG < 200**	**LDL-COL. > 130** **TG 200 – 400**
STATINA + 1. SECHESTRANT AB sau 2. NIACINA	STATINA + 1. NIACINA sau 2. FIBRAT
LDL-COL. < 130 **HDL-C < 35** **TG < 40**	**TG > 400**
NIACINA + 1. FIBRAT sau 2. STATINA	FIBRAT + 1. NIACINA sau 2. STATINA

*> 160 în prevenţia primară a cazurilor cu cel puţin doi factori de risc (Hunninghake, 1996)

Obs.: Valorile fracţiunilor lipoproteinelor sunt date în mg%.

16.5.2. Tratamentul crizei anginoase

Criza de angină pectorală se întrerupe prin administrarea sublinguală de nitroglicerină sau ISDN. Nitroglicerina se va administra *chiar de la debutul durerii*. Pacientul, în poziţie şezândă, ia câte 0,5 mg nitroglicerină sub formă de comprimat sau un puf de nitroglicerină de 0,3 mg eliberat dintr-un sistem de spray dozat, la fiecare 5 minute, până când durerea dispare sau a fost atinsă doza de 4-5 comprimate sau pufuri. ISDN se administrează în doza de 5 mg sublingual, de preferinţă la pacienţii care nu au răspuns la 1-3 doze de nitroglicerină. Când, din experienţă, pacientul cunoaşte că un anume efort se va termina cu o criză anginoasă, el *poate preveni* apariţia durerii coronariene administrându-şi *înainte de angajarea în efort* nitroglicerină sau ISDN sublingual.

16.5.3. Tratamentul între crize

Între crize, tratamentul, care urmăreşte prevenirea apariţiei durerilor anginoase şi creşterea calităţii vieţii şi a capacităţii de efort, se efectuează diferenţiat, în funcţie de starea funcţională a ventriculului stâng. Aprecierea acesteia se face cu metode clinice, radiologice şi ecografice.

- La bolnavii *fără cardiomegalie, fără semne clinice de insuficienţă cardiacă*, fără hipokinezie întinsă şi severă a ventriculului stâng, cu *fracţie de ejecţie mai mare de 35%* se preferă terapia cu betablocante adrenergice. Doza de medicaţie se măreşte progresiv de la o zi la alta, până la obţinerea controlului durerii, a unei frecvenţe cardiace de repaus de 55-60 pe minut (sau chiar şi sub 50 pe minut, dacă nu apar simptome condiţionate de bradicardie) şi a unei frecvenţe cardiace de efort sub 100 pe minut sau până la apariţia efectelor secundare (tabelul 5). La betablocadă se asociază tratamentul cu nitraţi retard, cu efecte corectoare binevenite asupra bradicardiei şi asupra presiunii telediastolice ventriculare stângi.
- *Dacă administrarea de betablocante adrenergice este contraindicată*, tratamentul începe cu verapamil sau diltiazem, la care se poate asocia un preparat de nitrat cu acţiune prelungită.
- În cazurile cu *cardiomegalie*, hipokinezie difuză, *insuficienţă cardiacă manifestă* şi *fracţie de ejecţie sub 35%*, terapia începe cu nitraţi retard la care, după caz, se pot asocia diuretice, digitală şi/sau nifedipină.
- *Terapia de revascularizare miocardică* este indicată în cazurile refractare la terapia medicamentoasă, dacă durerea interferează substanţial cu stilul de viaţă al pacientului sau dacă profesia sa implică responsabilităţi majore (pilot de avion, mecanic de locomotivă etc.).

16.6. Tratamentul anginei pectorale instabile

Angina pectorală instabilă (altădată denumită şi preinfarct, angină crescendo, insuficienţă coronariană acută sau sindrom coronarian intermediar) are o importanţă clinică majoră atât din cauza caracterului invalidant al durerii, cât şi pentru faptul că schimbarea sau agravarea caracterului, ritmului şi intensităţii crizelor dureroase este adeseori urmată în următoarele 6-8 săptămâni de un infarct miocardic acut.

Substratul anatomic al anginei pectorale instabile este placa de aterom „complicată" cu ulceraţie, depozite tranzitorii de agregate plachetare şi/sau trombusuri plachetare neocluzive, pe care se pot suprapune vasospasme coronariene intermitente. Durata medie a evoluţiei acestei plăci de aterom „complicate" către ocluzia completă prin tromboză, cu infarct miocardic acut, este de obicei de 4-6 săptămâni.

Clinic, angina pectorală instabilă se prezintă sub trei forme:

1. *Angina pectorală recentă, „de novo"*, apărută în ultimele 4-8 săptămâni, ca prima criză de angină din viaţa pacientului sau ca recurenţă după o îndelungată perioadă, de luni sau ani, de absenţă a durerilor.
2. *Angina pectorală crescendo*, mai intensă, cu durata mai mare a crizei, sau mai frecventă, cu apariţia la eforturi fizice din ce în ce mai mici, şi care obligă la o creştere substanţială a consumului de nitroglicerină, la un pacient care anterior avea angină pectorală stabilă de efort.
3. *Angina pectorală de repaus* sau declanşată de eforturi minime.

La aceste categorii de bolnavi este necesară *identificarea unor condiţii din afara sistemului coronar care pot intensifica ischemia miocardică*, generând o angină pectorală instabilă „secundară". Aceşti factori sunt: febra, anemia, hipotensiunea sau hipertensiunea arterială, tahiaritmiile, tireotoxicoza sau hipoxemia de cauză respiratorie, iar corecţia sau înlăturarea lor „stabilizează" cel mai adesea angina.

Tratamentul anginei pectorale instabile are loc numai în unităţile de terapie intensivă pentru coronarieni, cu pacientul monitorizat: tensiunea arterială se măsoară frecvent, se

Scanned with OKEN Scanner

înregistrează câteva electrocardiograme pe zi şi se dozează la intervale scurte CPK şi/sau troponinele serice. Pacientul păstrează repaus strict la pat şi nu mănâncă alimente solide în primele 8 ore; ulterior, dacă durerea se controlează, primeşte o dietă uşoară, fără sare.

Măsurile medicale generale sunt: oxigenoterapia endonazală cu 2-4 l pe minut, administrarea de aspirină în doza zilnică de 150-375 mg sau de ticlopidină în doza de 250 mg × 2 pe zi, sau de clopidogrel 75 mg/zi, la bolnavii care au contraindicaţii pentru aspirină; terapia anticoagulantă cu heparină în perfuzie continuă sau cu doza de 75-100 mg intravenos la fiecare 4-6 ore, sub controlul timpului de coagulare Lee-White sau a timpului Howell, care trebuie să crească de 2-3 ori faţă de valoarea de control. După câteva zile, concomitent cu reducerea dozei de heparină, se instituie terapia cu anticoagulante orale.

Tratamentul medicamentos specific cuprinde:

- *Perfuzia cu nitroglicerină* 5 mg în 250 ml glucoză 5%; în această diluţie, o picătură conţine 1 µg de substanţă activă. Doza de nitroglicerină este iniţial de 5 µg/min.; ea se măreşte cu câte 5-10 µg/min. la fiecare 5 minute, sub controlul pulsului şi al tensiunii arteriale, până când se obţine controlul durerii sau o creştere a frecvenţei cardiace la peste 100 bătăi pe minut, sau o scădere a tensiunii arteriale sistolice sub 100 mm Hg. După 24-48 ore, perfuzia poate fi înlocuită cu nitraţi retard per os, în doze maximale.
- *Asocierea obligatorie a propranololului* în doze de 20-40 mg la 4-6 ore până la o doză zilnică totală 240-320 mg, sau a altor agenţi blocanţi ai betareceptorilor, la toţi bolnavii fără contraindicaţii pentru betablocante. Se urmăreşte reducerea frecvenţei cardiace la 50-60 bătăi pe minut. Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mm Hg sau frecvenţa cardiacă coboară sub 45 bătăi pe minut, se măreşte intervalul dintre prize.
- La pacienţii cu contraindicaţii pentru betablocante (bronhospasm, arteriopatii obliterante severe), propranololului i se preferă *diltiazemul* în doze de 240-360 mg/zi, divizate în 3-4 prize, cu aceleaşi precauţii şi restricţii ca şi la administrarea de blocante betaadrenergice.
- *Nifedipina*, în doze de 60-90 mg/zi, în trei prize se poate asocia la tratamentul cu nitraţi şi betablocante adrenergice, dacă durerea continuă. *Izolată nu se administrează, căci prin tahicardie sau hipotensiune poate agrava ischemia*.
- *Terapia condiţiilor precipitante* de angină pectorală instabilă secundară – febră, anemie, hipotensiune, hipertensiune etc. – depăşeşte cadrul acestui capitol.

De obicei, în urma măsurilor medicale descrise, durerea cedează şi pacientul se stabilizează după 12-48 ore de la iniţierea terapiei. Dacă durerea persistă şi după 48 ore, se efectuează *o coronarografie de urgenţă* în vederea întreprinderii imediate a unei eventuale intervenţii de revascularizare. În cazurile stabilizate cu terapie medicamentoasă, coronarografia poate fi efectuată şi după 3-4 săptămâni. În cele mai multe cazuri, terapia medicamentoasă întrerupe evoluţia anginei pectorale instabile către infarctul miocardic acut; evenimentele adverse, cum ar fi moartea subită, infarctul miocardic acut sau recurenţa anginei, dacă se produc, au loc în primele 2-4 luni de la externare.

16.7. Angina pectorală Prinzmetal

Este o formă particulară de angină pectorală, care a fost descrisă de Myron Prinzmetal în 1959, caracterizată prin apariţia în repaus a durerii, în afara unui efort sau a unui stres emoţional, fără o creştere a frecvenţei cardiace şi/sau a tensiunii arteriale înainte de apariţia

durerii. Are tendinţa de a evolua spre infarct miocardic acut şi se asociază frecvent cu aritmii ventriculare severe, potenţial fatale.

Cauza anginei este reducerea brutală, dar reversibilă a fluxului sanguin coronarian ca urmare a ocluziei vasospastice a unei artere coronare mari, „de conductanţă", pe toată lungimea traiectului acesteia. Acest spasm coronarian poate surveni atât pe o arteră coronară normală, cât şi pe o arteră cu o stenoză semnificativă sau nesemnificativă.

Clinic, criza de angină apare în repaus, adeseori „cu un orar fix" între orele 0 şi 8, în timpul somnului; este intensă şi prelungită, dar cedează la administrarea sublinguală de nitroglicerină sau nifedipină 10 mg. Bolnavul este de obicei un mare fumător, cu manifestări spastice multiple: astm bronşic la aspirină, fenomen Raynaud, migrenă.

Electrocardiograma efectuată în timpul crizei este esenţială pentru confirmarea diagnosticului. Ea relevă un aspect asemănător cu acela din infarctul miocardic acut: supradenivelare majoră a segmentului ST, creşterea amplitudinii undei R, înglobarea undei T în segmentul ST, cu aspect de „mare undă monofazică", într-un grup de derivaţii electrocardiografice corespunzătoare topografiei miocardului irigat de artera închisă prin vasospasm. Spre deosebire de infarctul miocardic acut, liza spasmului coronar cu ajutorul nitroglicerinei sau al nifedipinei în administrare sublinguală este urmată de completa reversie a electrocardiogramei, care îşi reia aspectul obişnuit, cel din afara crizei. La instalarea sau la liza spasmului pot apărea aritmii, prin ischemie sau reperfuzie (blocuri atrio-ventriculare, extrasistole ventriculare, tahicardie sau fibrilaţie ventriculară), existând riscul de moarte subită.

Demonstrarea spasmului coronar o realizează testul cu maleat de ergometrină, administrată în doze crescânde de la 0,05 mg la 0,4 mg, care este sensibil şi specific. Cu cât doza necesară pentru producerea anginei şi a modificărilor electrocardiografice este mai mică, cu atât frecvenţa şi severitatea atacurilor anginoase este mai mare. Hiperventilaţia este un alt mijloc, mai puţin sensibil şi specific, de producere a vasospasmului. Monitorizarea Holter evidenţiază modificările electrocardiografice din timpul durerii, episoade nedureroase de supradenivelare majoră a segmentului ST şi evaluează efectele terapiei.

Tratamentul anginei vasospastice cuprinde următoarele măsuri:

1. *Încetarea fumatului*.
2. Întreruperea crizei de angină cu *nitroglicerină* sau *nifedipină* sublingual.
3. Prevenirea vasospasmului cu *antagonişti ai canalelor de calciu* în eventuala asociere cu *nitraţi retard*. Eficacitatea nifedipinei, a verapamilului şi a diltiazemului este egală.
4. Administrarea de *prazosin* în doze de 1-10 mg/zi, care blochează receptorii alfa-1 postsinaptici, este utilă la hipertensivii cu angină vasospastică.
5. Dozele mari de *aspirină*, care inhibă producerea de prostaglandină I_2 coronarodilatatoare, trebuie evitate.
6. *Betablocantele adrenergice* produc un răspuns variabil în această formă de angină: pacienţii cu obstrucţii ateromatoase au o reducere a crizelor de angor la efort, dar aceia fără leziuni coronariene îşi pot agrava angina, prin lipsa de antagonizare a stimulării alfa-vasoconstrictoare de către stimularea beta-vasodilatatoare. De aceea se vor administra, cu prudenţă, numai în asociere cu nitraţi retard sau cu nifedipină.
7. Administrarea intravenoasă lentă de *sulfat de magneziu* are acţiunea de a liza sau preveni vasospasmul coronarian, magneziul fiind un antagonist natural al calciului.

O treime din bolnavii cu angină Prinzmetal au artere coronare normale sau nesemnificativ stenozate. La aceştia angina evoluează ciclic, perioade cu accese frecvente alternând cu perioade asimptomatice. La astfel de bolnavi, administrarea antagoniştilor canalelor de calciu determină cel mai adesea *remisiuni complete sau de durată*. *Două treimi din bolnavi au leziuni severe şi proximale ale vaselor mari*, spasmul survenind de obicei la circa un

centimetru sub stenoze. Aceştia au un *risc crescut de evoluţie spre infarct miocardic acut sau moarte subită* şi necesită intervenţii de revascularizare, completate cu denervarea simpatică prin plexectomie.

16.8. Sindromul coronarian acut – un progres conceptual şi terapeutic

16.8.1. Definiţie, clasificare, patogeneză

Sindromul coronarian acut regrupează diversele manifestări clinice generate de ocluzia trombotică rapid progresivă a unei artere coronare. Dezvoltarea accelerată a acestei ocluzii are ca suport placa de aterom instabilă, cu activitate inflamatorie internă, care favorizează fisurarea endoteliului şi dezvoltarea unui tromb plachetar ocluziv, la suprafaţa unei stenoze coronare de obicei nesemnificative din punct de vedere hemodinamic. *Consecinţele clinice* ale acestei ocluzii rapide şi variabile ca severitate de la un moment la altul pot fi *instabilitatea electrică*, urmată de moarte subită prin fibrilaţie ventriculară primară, *angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST*, dezvoltat pe fondul unei ocluzii coronare complete, permanente şi nesupleate de o circulaţie coronariană colaterală eficientă, sau *infarctul miocardic acut fără undă Q*, şi fără supradenivelare a segmentului ST, care apare atunci când ocluzia este mai puţin severă, ori temporară, iar circulaţia colaterală salvează viabilitatea unei cantităţi din miocardul expus riscului de necroză. O diferenţă notabilă între infarctul miocardic „clasic" şi infarctul miocardic non Q şi fără supradenivelare de segment ST (non ST?) este dată şi de *natura trombusului coronarian,* fibrinoplachetar şi bogat în hematii în leziunea cauzatoare de infarct miocardic „clasic" şi plachetar, cu fibrină puţină şi cu tendinţă la liză spontană în varianta non Q/non ST?.

16.8.2. Stratificarea riscului şi opţiuni terapeutice

Interesul pentru sindroamele coronariene acute este în continuă creştere, fiind alimentat de perspectivele terapeutice deschise prin utilizarea *heparinelor cu greutate moleculară mică* (HGMM) şi a *drogurilor antiplachetare*, medicamente administrate fie ca atare, fie în asociere cu revascularizarea miocardică prin *angioplastie coronară*, cu sau fără *stent*. *Terapia trombolitică, atât de valoroasă în infarctul miocardic „clasic", este lipsită de efect sau chiar dăunătoare în angina instabilă şi în forma non Q/non ST ? de infarct miocardic acut !* Din totalul sindroamelor coronariene acute spitalizate, 62% sunt cazuri cu angină instabilă sau infarct miocardic non Q/non ST?, iar 38% sunt infarcte miocardice „clasice". Perspectiva anginei instabile, fără terapie antitrombotică, este evoluţia spre deces sau infarct miocardic acut la 3 luni de la debut în 30% din cazuri. Tratamentul antitrombotic reduce această cifră la 10% după 6 luni, şi la 20% după un an de la episodul iniţial de angină instabilă.

Stratificarea prognostică include ca markeri de risc *elemente clinice* – vârsta înaintată, intervenţii chirurgicale de revascularizare miocardică, ischemia recurentă la tratament, semnele de disfuncţie ventriculară stângă şi de deteriorare hemodinamică, *modificări electrocardiografice* – variaţii ale subdenivelării segmentului ST şi ale undei T, *şi markeri biochimici* – creşterea CK-MB sau a troponinelor I şi T, sau a proteinei C reactive. Riscul redus este definit prin absenţa acestor criterii.

Spre deosebire de pacienţii cu risc scăzut, al căror tratament poate fi numai conservator, *la bolnavii cu risc crescut se efectuează coronarografia*, după care, în funcţie de aspectul anatomic,

Scanned with OKEN Scanner

localizarea şi numărul leziunilor se alege *o formulă terapeutică invazivă,* de revascularizare prin intervenţie percutană coronară sau prin anastomoze chirurgicale aorto-coronariene.

Cazurile cu angină pectorală instabilă fără modificări de segment ST sau ale troponinei (cu risc redus) beneficiază de tratamentul cu heparine cu greutate moleculară mică şi antiagregante plachetare de tipul aspirinei, ticlopidinei şi clopidogrelului.

Cazurile cu risc crescut, caracterizate prin subdenivelarea majoră şi fluctuantă a segmentului ST, şi îndeosebi prin creşterea troponinei, beneficiază de administrarea inhibitorilor de glicoproteină IIB/IIIA, în asociere sau nu, după posibilităţi, cu o intervenţie percutană coronară de revascularizare miocardică, sau necesită o intervenţie de revascularizare chirurgicală.

În *infarctul miocardic acut „clasic"* intervenţiile percutane coronariene au o rată de succes de peste 90% şi *o eficienţă egală sau superioară cu aceea a terapiei trombolitice neinvazive*, rezultatele cele mai bune obţinându-se la vârstnici, în infarctele cu topografie anterioară şi în prezenţa disfuncţiei ventriculare stângi. *În infarctul miocardic acut non Q/ non ST?*, intervenţiile coronare percutane dau *rezultate cel puţin egale cu tratamentul conservator, sau chiar superioare*, dacă la tratamentul invaziv se adaugă utilizarea stentului sau a inhibitorilor receptorilor glicoproteinici IIB/IIIA din membrana trombocitară.

16.8.3. Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM)

Rezultă din hidroliza enzimatică sau chimică a heparinei native, fragmentele obţinute având o greutate moleculară de 4-7 kDa. *Cu cât e mai redusă greutatea moleculară, cu atât este mai intensă activitatea antitrombotică antifactor* X_a *şi cu atât este mai redusă activitatea anticoagulantă antifactor IIa. Timpul de înjumătăţire plasmatică este şi el cu atât mai îndelungat, cu cât greutatea moleculară este mai redusă.* Comparativ cu heparina nativă, HGMM au următoarele avantaje : o relaţie doza-efect mai constantă şi mai previzibilă, o activitate anticoagulantă asemănătoare cu aceea a heparinei nefracţionate şi un timp de acţiune mai îndelungat, care face posibilă (auto)administrarea subcutană în 1-2 doze pe zi. Terapia cu HGMM nu necesită controale de laborator frecvente, iar accidentele hemoragice, trombocitopenia şi osteoporoza apar rareori sau deloc. Din cele 8 tipuri de HGMM disponibile, în tratamentul sindroamelor coronariene acute se folosesc Dalteparina, Nadroparina şi Enoxaparina, aceasta din urmă putând fi administrată şi intracoronarian pentru combaterea ocluziei vasculare acute sau a restenozei post-angioplastie. Studii comparative arată reducerea ratei de apariţie a infarctului miocardic, a decesului, a recurenţei ischemiei şi a necesităţilor de revascularizare miocardică urgentă la bolnavii anticoagulaţi cu heparina nativă sau cu HGMM, faţă de bolnavii neanticoagulaţi. Aceste beneficii sunt mai evidente în mod particular la bolnavii trataţi cu HGMM, faţă de aceia trataţi cu heparină nativă, nefracţionată.

Între *problemele încă nerezolvate* ale terapiei cu HGMM se numără : existenţa eventualilor subiecţi rezistenţi la tratament, definirea relaţiei cost/beneficiu a tratamentului, echivalenţele între diversele tipuri de HGMM şi modul optim de administrare a protaminei în accidentele de supradozare.

16.8.4. Medicaţia antiplachetară

Constituirea trombusului plachetar presupune parcurgerea a două faze : aceea de *activare a plachetelor* (prin contactul cu ADP, colagenul subendotelial, moleculele de trombină, adrenalină sau tromboxan A_2), care are ca rezultat trecerea în stare ligand receptivă a celor

50-100.000 receptori GP IIB/IIIA de la suprafaţa plachetelor, şi aceea de *agregare plachetară*, în cursul căreia moleculele de fibrinogen se cuplează la receptorii GP IIB/IIIA activaţi, formând o reţea de punţi interplachetare. Pe lângă *acidul acetilsalicilic*, care blochează activarea plachetară indusă de tromboxanul A_2, două medicamente din clasa tienopiridinelor, *ticlopidina* şi *clopidogrelul*, blochează receptori de ADP plachetari, împiedicând astfel activarea şi agregarea plachetară prin ADP. Ambele medicamente au o absorbţie digestivă rapidă, sunt activate în ficat de către citocromul CYP 450-1A şi prelungesc timpul de sângerare, întârziind retracţia cheagului. Spre deosebire de ticlopidină, care în doza de 250 mg × 2/zi are efectul antiplachetar maxim la 3-5 zile şi este grevată de efecte secundare digestive (greaţă, vărsături, diaree) în 30-50% din cazuri, sau de neutropenie şi aplazie medulară, clopidogrelul în doza de 75 mg/zi (în urgenţă – 450 mg ca primă doză) inhibă agregarea plachetară la 2 ore de la administrare şi are un *profil de siguranţă superior* faţă de acidul acetilsalicilic şi faţă de ticlopidină. Ambele tienopiridine reduc riscul de accident vascular cerebral ischemic, de infarct miocardic şi de moarte coronariană şi sunt superioare anticoagulării orale în prevenirea trombozei de stent coronar.

Cilostazolul, derivat de quinolinonă, diminuează activarea plachetară prin inhibarea fosfodiesterazei III din plachete şi din celulele muşchiului neted vascular, acţiune urmată de creşterea cAMP şi de scăderea concentraţiei Ca^{++} intracelular. Datorită acestui mecanism de acţiune, cilostazolul posedă proprietăţi vasodilatatoare coronariene şi inhibă proliferarea intimei vasculare, în doza de 100 mg × 2 pe zi, per os. Nu are efecte secundare majore, reduce prevalenţa restenozei după angioplastia coronariană sau implantarea de stent şi previne, cu o eficacitate egală cu aceea a ticlopidinei, ocluzia vasculară acută după angioplastia coronară transluminală.

Blocanţii receptorilor IIB/IIIA de la suprafaţa plachetelor întrerup veriga finală a agregării plachetare. Până acum *eficienţă clinică au dovedit doar drogurile parenterale : abciximab*, un anticorp chimeric anti IIB/IIIA, *eptifibatid* – un inhibitor cu structură de peptidă ciclică şi *tirofiban*, un derivat al *tirozinei*. Prevenţia trombozei coronare necesită blocarea a cel puţin 80% din receptori, ceea ce echivalează cu o reducere mai mare de 80% a agregării plachetare induse de 20 μmol ADP.

Dozele necesare pentru obţinerea efectelor terapeutice sunt : pentru abciximab 0,25 mg/kg în bolus de 3 minute, urmat de o perfuzie cu 0,125 μg/kg/minut, pentru tirofiban 0,10 μg/kg în bolus de 3 minute, urmat de o perfuzie cu 0,1 μg/minut, iar pentru eptifibatid, un bolus de 180 μg/kg, continuat cu o perfuzie a 2 μg/minut.

Toţi inhibitorii receptorilor IIB/IIA menţionaţi reduc riscul decesului, infarctului sau reintervenţiilor în sindroamele coronariene acute, inclusiv în cazurile tratate prin intervenţii percutane, întrucât previn ocluzia vasculară acută postangioplastie.

Bibliografie

1. Antman, E.M., Cohen, M., Bernink, P.J. *et al.* – „The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI : a method for prognostication and therapeutic decision making", *JAMA*, 2000, 284, pp. 835-842.
2. Antman, E.M., McCabe, C.H., Gurfinkel, E.P. *et al.* – „Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q wave myocardial infarction", *Circulation*, 1999, 100, pp. 1593-1601.
3. Antman, E.M., Fox, M.K. – „Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction : Proposed revisions", *Am. Heart J.*, 2000, 139 (3), p. 461.

Scanned with OKEN Scanner

48. Patterson, R.E., Eisner, R.L., Williams, B.R. – „Nuclear Cardiology", in *Hurst's The Heart*, 9th edition, Mc Graw-Hill, 1998, pp. 575-622.
49. Rackley, C.E. – „Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease", *Clin. Cardiol.*, 1996, 19, pp. 683-689.
50. Reil, G.H., Lichtlen, P.R. – „Combination therapy in angina pectoris", in F.M. Messerli, *Cardiovascular Drug Therapy*, 2nd edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, pp. 27-42.
51. Ronner, E., Boersma, E., *et al.* – „Patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation undergoing percutaneous coronary intervention benefit most from early intervention with protection by a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker", *Eur. Heart J.*, 2002, 23 (3), pp. 239-246.
52. Schlant, R.C., Wayne, Alexander R. – „Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease", in *Hurst's The Heart*, 9th edition, Mc Graw-Hill, 1998, pp. 1275-1306.
53. Schoming, A., Neumann, F.J., Kastrati, A. *et al.* – „A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents", *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, pp. 1084-1089.
54. TACTICS TIMI-18 results were presented during the November 2000 annual sessions of the American Heart Association.
55. „The Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease : Frisc II prospective randomised multicentre study", *Lancet*, 1999, 354, pp. 708-715.
56. „The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina non-Q-wave myocardial infarction", *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, pp. 1488-1497.
57. „The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes", *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, pp. 436-443.
58. Théroux, P., Cairn, S.J.A. – „Unstable angina", in S. Yusuf, *Evidence Based Cardiology*, BMJ, London, 1998, pp. 395-416.
59. Théroux, P., Waters, D. – „Diagnosis and management of patients with instabile angina", in *Hurst's The Heart*, 9th edition, Mc Graw-Hill, 1998, pp. 1307-1344.
60. Topol, E.J., Califf, R.M., Weisman, H.F. *et al.* – „Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis : results at six months", *Lancet*, 1994, 343, pp. 881-886.
61. Topol, E.J., Ferguson, J.J., Weisman, H.F. *et al.* – „Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3blockade with percutaneous coronary intervention", *JAMA*, 1997, 278, pp. 479-484.
62. Verstraete, M., Fuster, V. – „Thrombogenesis and antithrombotic therapy", in *Hurst's The Heart*, 9th edition, Mc Graw-Hill, 1998, pp. 1501-1552.
63. White, H.D., Wong, C.K. – „Risk stratification and treatment benefits in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes", *Eur. Heart J.*, 2002, 23 (2), pp. 187-191.
64. Zaacks, S.M., Liebson, P.R., Calvin, J.E. *et al.* – „Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction : does the clinical diagnosis have therapeutic implications ? ", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 33, pp. 107-118.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

DUREREA ACUTĂ ÎN GASTROENTEROLOGIE

Ştefan Georgescu,
Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai

Afecţiunile digestive abdominale cu instalare bruscă şi evoluţie rapid nefavorabilă care necesită diagnostic şi conduită terapeutică imediată sunt cunoscute sub denumirea de abdomen acut. Clasic, se diferenţiază abdomenul acut de cauză medicală de cel de cauză chirurgicală. Modern, în abdomenul acut se înscriu numai afecţiunile care necesită rezolvare chirurgicală, fiind excluse cele ce pot fi rezolvate non-chirurgical.

Durerea abdominală este simptomul dominant, comun tuturor cazurilor şi adesea apare la debut. Identificarea particularităţilor acestui simptom (debutul, sediul, iradierea, intensitatea) pot orienta diagnosticul. Deosebit de importante sunt intervalele de timp între debut şi internare şi cel între internare şi instituirea tratamentului. Menţionăm regula de a nu administra antalgice şi mai ales opiacee înaintea examinării bolnavului şi orientării diagnosticului.

Abdomenul acut a fost descris prima oară de Hipocrate (460-375 î.Hr.).

17.1. Clasificări

Etiologia extrem de variată a abdomenului acut impune pentru orientarea diagnostică criterii multiple de clasificare.

Topografic, abdomenul este împărţit prin două linii orizontale (superioară – prin marginea falselor coaste şi inferioară – prin spinele iliace antero-superioare) şi două linii verticale (prin mijlocul arcadelor crurale) în nouă zone topografice „locuite" de diferite viscere:

1. *Hipocondrul drept*: lobul hepatic drept, vezicula biliară, unghiul drept al colonului, rinichiul drept;
2. *Epigastrul*: lobul hepatic stâng, stomacul (cu excepţia marii tuberozităţi), hilul hepatic, prima porţiune a duodenului, pancreasul, trunchiul celiac, plexul solar;
3. *Hipocondrul stâng*: marea tuberozitate gastrică, unghiul stâng al colonului, splina, coada pancreasului, rinichiul stâng;
4. *Flancul drept*: jejunul, ileonul, colonul ascendent;
5. *Mezogastrul (zona periombilicală)*: colonul transvers (porţiune mijlocie), intestinul subţire;
6. *Flancul stâng*: colonul descendent;

7. *Fosa iliacă dreaptă*: cecul şi apendicele, anexa dreaptă;
8. *Hipogastrul*: parte din intestinul subţire, colonul pelvin, vezica urinară, uterul;
9. *Fosa iliacă stângă*: colonul sigmoid, anexa stângă.

Având în vedere această împărţire topografică, se poate face o clasificare ***etiologică şi topografică*** a celor mai frecvente afecţiuni răspunzătoare de abdomen acut:

- Cadranul inferior drept:
  - apendicita acută;
  - limfadenita mezenterică;
  - ileita terminală;
  - boala Crohn;
  - afecţiuni genitale feminine:
    - salpingita acută;
    - sarcina extrauterină;
    - chistul ovarian rupt;
  - afecţiuni renale:
    - pielonefrita acută;
    - litiaza renală;
- Cadranul superior drept:
  - colica biliară;
  - colecistita acută;
  - ulcerul duodenal perforat;
  - hepatitele acute;
- Cadranul superior stâng:
  - perisplenita;
  - infarctul splenic; + afecţiunile renale;
  - pancreatita acută
- Cadranul inferior stâng:
  - diverticulita acută;
  - afecţiuni genitale feminine;
- Cadranul central:
  - gastroenterite;
  - colica intestinală;
  - pancreatita acută.

Durerea abdominală acută se asociază cu alte simptome, conturând astfel ***sindroamele abdomenului acut***:

- sindromul de iritaţie peritoneală (durere abdominală + contractură musculară);
- sindromul hemoragic (durere abdominală + şoc hemoragic);
- sindromul oclusiv (durere abdominală + oprirea tranzitului intestinal + vărsături + meteorism abdominal);
- sindromul de toxemie enzimatică (durere abdominală + şoc hipovolemic cu insuficienţă funcţională multiviscerală);
- sindromul vascular (durere abdominală + şoc hipovolemic + şoc septic);
- sindromul de tumoră abdominală şi de torsiune de organ (durere abdominală + tumoră abdominală palpabilă);
- sindromul traumatic (durere abdominală + iritaţie peritoneală + hemoragie).

Durerea abdominală acută din gastroenterologie trebuie diferenţiată de cea din alte afecţiuni:

1. toracice
   - pneumopatia acută bazală;
   - pleurezia diafragmatică;
   - pneumotoraxul spontan;
   - infarctul pulmonar;
   - infarctul miocardic;
   - pericardita acută;

Scanned with OKEN Scanner

2. vertebrale	– fracturi ;
	– tumori ;
3. reno-urinare	– litiaza renală ;
	– infecţii urinare ;
4. genitale feminine	– salpingita acută ;
	– chistul de ovar torsionat ;
	– sarcină extrauterină ;
	– apoplexia uteroplacentară ;
5. metabolice	– acidocetoza diabetică ;
	– porfiria acută intermitentă ;
6. hematologice	– purpura reumatoidă Henoch Schöenlein ;
7. neurologice	– criza tabetică ;
	– criza histeroidă ;
	– epilepsia abdominală ;
8. intoxicaţia saturnină	
9. viroze	
10. febra tifoidă	

17.2. Evaluarea clinică

Anamneza atentă va evidenţia momentul, circumstanţele şi simptomele debutului ; evoluţia simptomelor până la internare şi eventualele tratamente efectuate. De menţionat că medicaţia antalgică şi mai ales opiaceele sunt contraindicate până la examinarea bolnavului şi stabilirea diagnosticului.

Examenul clinic va fi centrat pe abdomen, dar fără a omite celelalte sisteme şi aparate. Se are în vedere reactivitatea individuală, patologia asociată şi intervalul de timp de la debut la internarea în spital, care pot modifica tabloul clinic.

Inspecţia urmăreşte mărirea de volum sau, dimpotrivă, excavarea abdominală, modificările tegumentare (echimoze, cicatrice postoperatorii), mobilitatea sau imobilitatea abdomenului în timpul mişcărilor respiratorii, peristaltica intestinală. De observat zonele herniare.

Palparea superficială şi profundă poate evidenţia hiperestezie cutanată, prezenţa herniilor, unde peristaltice, apărare sau contractură musculară localizată sau generalizată, prezenţa unor formaţiuni tumorale.

Percuţia, care în mod normal determină sunet timpanic, poate fi înlocuită cu hipersonoritate (ocluzii intestinale, pneumoperitoneu) sau matitate (ascită, peritonite).

Auscultaţia normală relevă zgomote hidroaerice slabe. Patologic, acestea pot fi de intensitate mare (ocluzii intestinale) sau absente (peritonite generalizate). În infarctul splenic putem întâlni frecătura splenică.

Tuşeul rectal şi/sau vaginal sunt obligatorii în examinarea abdomenului acut, evaluând fundul de sac al lui Douglas.

Anamneza şi examenul clinic al bolnavului au drept obiective stabilirea diagnosticului de abdomen acut şi cauza acestuia, orientând totodată şi explorarea paraclinică. Examenul obiectiv va fi repetat ori de câte ori este necesar în evoluţia bolii.

Sunt şi cazuri care impun concomitenţa demersului diagnostic cu primele gesturi terapeutice : sondă de aspiraţie nazo-gastrică, clismă, cateter venos, sondă vezicală.

Scanned with OKEN Scanner

17.3. Explorările paraclinice

Abdomenul acut din afecţiunile gastroenterologice poate beneficia de multiple mijloace de explorare paraclinică.

- *Examene biologice şi biochimice* efectuate în dinamică: hemoleucogramă cu formulă leucocitară, VSH, glicemie, uree, creatinină, electroliţi, PCR, probe hepatice, dozări enzimatice.
- *Radiografia toracică* (faţă şi profil) pentru excluderea afecţiunilor pleuro-pulmonare, cardiace, diafragmatice şi pentru evaluarea patologiei asociate.
- *Radiografia abdominală fără pregătire* poate evidenţia diferite aspecte patologice: pneumoperitoneu, retropneumoperitoneu, corpi străini radioopaci, calculi radioopaci, calcificări pancreatice, niveluri hidro-aerice.
- *Ecografia abdominală* este explorarea standard în durerea abdominală, datorită faptului că nu este invazivă, este relativ ieftină, este repetabilă, se poate efectua chiar la patul bolnavului. Poate stabili diagnosticul de apendicită acută, colecistită acută litiazică sau alitiazică, pancreatită acută, tumoră abdominală, ischemie intestinală.
- *Tomografia computerizată* explorează organele parenchimatoase şi diferitele colecţii peritoneale şi viscerale. Având o înaltă sensibilitate şi specificitate, folosirea ei, ca de altfel şi a *Rezonanţei magnetice nucleare*, ar trebui să fie mult mai frecventă.
- *Puncţia peritoneală* este deosebit de utilă în evaluarea epanşamentelor peritoneale, asociată cu determinări biochimice, enzimatice, citologice şi bacteriologice. În cazul puncţiilor albe se poate apela la puncţie-lavaj.
- *Laparoscopia diagnostică* este tot mai frecvent folosită în abdomenul acut atât cu rol diagnostic, cât şi terapeutic, fiind considerată minim invazivă comparativ cu tehnicile chirurgicale clasice.

Explorarea paraclinică, deosebit de utilă în diagnosticul abdomenului acut, trebuie să respecte următoarele reguli de bază:

- să fie cât mai accesibilă;
- să se desfăşoare după un algoritm precis, unanim acceptat şi adaptat fiecărui caz;
- să poată fi repetată ori de câte ori este nevoie;
- să permită aplicarea gesturilor terapeutice;
- să poată fi efectuată şi în sala de operaţii;
- să evalueze cât mai corect afecţiunea, răsunetul general şi tarele asociate.

17.4. Perforaţia ulcerului gastroduodenal şi a ulcerului recidivat postoperator

La începutul mileniului trei, o dată cu introducerea pe scară largă a tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni şi a tratamentului infecţiei asociate cu Helicobacter pylori, era de aşteptat o scădere a incidenţei perforaţiei ulcerului gastric şi duodenal (Harmansson, 1997), dar acest lucru nu s-a petrecut (Jamieson, 2000).

Perforaţia apare la 5-8% din bolnavii cu ulcer, reprezentând a doua cauză de peritonită după apendicita acută. Factorii favorizanţi sunt: tabagismul, vârsta a III-a, tarele asociate

(afecţiuni respiratorii, cardiovasculare, renale) şi tratamentele cu antiinflamatoare nesteroidiene (Svanes, 2000). Perforaţia se produce în peritoneul liber cu apariţia unei peritonite sau poate fi acoperită, de obicei de ficat, cu sau fără dezvoltarea unui abces peritoneal.

Tabloul clinic este tipic. Anamneza pune în evidenţă un bolnav cu ulcer gastric sau duodenal tratat incorect sau insuficient, sau un bolnav cu sindrom dispeptic *„ulcer like"* care prezintă o durere violentă (*„lovitură de pumnal"* – Dieulafoy) localizată în epigastru, cu iradiere în hipocondrul, flancul şi fosa iliacă dreaptă, apoi generalizată. În 50% din cazuri se asociază greţurile şi vărsăturile. Simptomele clinice nespecifice sunt reprezentate de: febră, transpiraţii, tahicardie, hipotensiune arterială.

Examen obiectiv. La inspecţie se constată un bolnav în poziţie antalgică (*„cocoş de puşcă"*), cu abdomenul escavat, imobil, ce nu participă la mişcările respiratorii.

Palpator identificăm hiperestezie cutanată şi, tipic, contractură abdominală (*„abdomen de lemn"*), semnul patognomonic al iritaţiei peritoneale, având aceeaşi topografie cu durerea. În peritonitele vechi, neglijate, contractura dispare fiind înlocuită de meteorism, consecinţă a parezei intestinale.

În 75% din cazuri, la percuţie, constatăm dispariţia matităţii hepatice datorită pneumoperitoneului.

Tuşeul rectal sau vaginal identifică bombarea foarte dureroasă a fundului de sac Douglas (*„ţipătul Douglas*-ului").

Dacă la debut semnele generale sunt şterse, după câteva ore acestea evoluează paralel cu semnele abdominale, iar în final domină simptomatologia.

Acelaşi tablou clinic este întâlnit şi în perforaţia ulcerului recidivat postoperator.

În ulcerul perforat acoperit debutul este identic, dar simptomele rămân localizate în epigastru – hipocondrul drept, fără iritaţie peritoneală şi fără pneumoperitoneu.

Paraclinic, examenele biologice şi biochimice iniţial normale vor evidenţia un sindrom inflamator tot mai accentuat (VSH, leucogramă) şi disfuncţii multiviscerale (teste hepatice, amilază, uree, creatinină, RA) dacă peritonita este neglijată.

Radiografia abdominală fără pregătire evidenţiază în 75% din cazuri prezenţa pneumoperitoneului (semilună aerică subfrenică), semn patognomonic pentru perforaţia unui organ cavitar. Absenţa lui nu infirmă diagnosticul de perforaţie ulceroasă. În aceste cazuri se poate apela la examen radiologic cu substanţă de contrast hidrosolubilă pentru evidenţierea perforaţiei.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate cauzele de abdomen acut şi în special cu: afecţiuni toracice (pneumonia bazală, pleurezia diafragmatică, pericardita acută, infarctul miocardic), afecţiuni abdominale (apendicita acută, colecistita acută, pancreatita acută, perforaţiile intestinale, piosalpinx perforat, anevrism disecant al aortei abdominale).

Complicaţiile cele mai frecvente sunt peritonita generalizată sau localizată şi stări septice grave cu evoluţie adesea letală.

Tratamentul perforaţiei ulceroase cunoaşte o reducere a indicaţiei chirurgicale (Jamierson, 2000). Tratamentul non-chirurgical (aspiraţie nasogastrică, reechilibrare volemică, antibioterapie cu spectru larg şi inhibitori ai pompei de protoni parenteral) este indicat la persoanele fără afecţiuni asociate, în lipsa diagnosticului şi/sau a tratamentului chirurgical, sau în cazul bolnavilor foarte taraţi şi tardiv diagnosticaţi. Fiecare caz va fi individualizat şi dacă sub tratament conservator corect peforaţia nu se acoperă (monitorizare radiologică cu substanţă opacă hidrosolubilă- gastrografin), se impune rezolvare chirurgicală. Aceasta va consta în sutură simplă sau cu epiploonoplastie, înfundarea perforaţiei cu epiploon sau ligament rotund sau excizia ulcerului cu piloroplastie. Gestul chirurgical poate fi efectuat clasic sau laparoscopic (Millat, 2000). Se asociază terapia medicamentoasă modernă antisecretorie (inhibitori ai pompei de protoni) şi combaterea infecţiei asociate cu Helicobacter pylori.

Această atitudine corespunde preceptelor actuale de terapie minim invazivă de la care tot mai puţini chirurgi se abat preferând tratamentele clasice (sutură + vagotomie, excizie + sutură + vagotomie, vagotomie + antrectomie sau rezecţie gastrică) care rezolvă atât complicaţia, cât şi boala de bază.

17.5. Colecistita acută

În 90% din cazuri, inflamaţia acută a veziculei biliare are ca suport organic litiaza veziculară, şi numai în 10% din cazuri este alitiazică (postoperatorie, posttraumatică, ischemică, în stări septice sau idiopatică).

Colecistita acută litiazică este mai frecventă la femei obeze, multipare, după 50 de ani, iar cea nelitiazică este preponderentă după această vârstă la bărbaţi.

Tabloul clinic. Mai mult de jumătate din bolnavi prezintă în antecedente 2, 3 sau 4 colici biliare anterior instalării fenomenelor tipice de colecistită acută. Simptomatologia este dominată de durerea vie, colicativă, localizată în hipocondrul drept, cu iradiere posterioară ascendentă, cu durată mai mare decât în colica biliară (4-6 ore), apărută pe fondul unei suferinţe dispeptice biliare (gust amar, greţuri, vărsături, intoleranţă alimentară selectivă, balonări postprandiale) la obeze, asociată cu semne inflamatorii locale (hidrops, apărare sau contractură musculară) şi generale (febră, frison, tahicardie).

Acesta este tabloul clasic, dar sunt particularităţi legate de formele anatomoclinice (catarală, flegmonoasă, gangrenoasă) şi evolutive (simplă, cu plastron, cu peritonită, cu angiocolită sau postoperatorie) ce determină dificultăţi în stabilirea diagnosticului.

Paraclinic, examenele biologice evidenţiază un sindrom inflamator (leucocitoză cu neutrofilie, creşterea VSH-ului, a PCR), moderat sindrom de colestază şi citoliză (creşterea fosfatazei alcaline, gamaglutamiltranspeptidazei, bilirubinei, transaminazelor), creşterea amilazelor.

Examenul ecografic evidenţiază aspectul tipic de colecistită acută: veziculă mare, dureroasă la aplicarea transductorului – semnul Murpfy ecografic –, peretele vezicular gros (peste 5 mm), dedublat („în sandwich") şi litiaza veziculară (imagini hiperecogene în interiorul veziculei cu con de umbră posterior sau numai conul de umbră pe topografia colecistului).

Radiografia abdominală fără pregătire poate evidenţia calculi veziculari radioopaci (15-20%) şi exclude alte afecţiuni, în special perforaţia de organ cavitar.

Tomografia computerizată, RMN, scintigrafia devin utile numai în asocierile lezionale şi în diagnosticul diferenţial.

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă: ulcerul gastric şi duodenal perforat, apendicita acută, pancreatita acută, afecţiuni urologice (pielonefrita acută, colica renală), afecţiuni toracice (pneumonia bazală, pleurezia diafragmatică, infarctul miocardic).

Complicaţiile sunt numeroase şi grave: plastronul colecistic, abcesul subhepatic sau subfrenic, peritonita biliară cu sau fără perforaţie, angiocolita, fistule bilio-digestive, pancreatita acută.

Tratamentul presupune diagnostic corect, evaluarea exactă a severităţii colecistitei acute şi a stării generale a bolnavului. Tratamentul de elecţie este colecistectomia laparoscopică şi numai de necesitate cea clasică. Colecistectomia trebuie efectuată în urgenţă pentru cazurile grave (cu componentă peritoneală, biliară sau pancreatică) sau în urgenţă amânată precoce în celelalte cazuri. Amânarea presupune adoptarea unui tratament medical (repaus la pat, interzicerea alimentaţiei orale, corectarea dezechilibrelor, antibioterapie) cu rol de pregătire preoperatorie şi nu curativ. Tratamentul medical nu poate vindeca colecistita acută şi, de regulă, expune bolnavul la complicaţii grave.

17.6. Angiocolita acută

Inflamaţia acută a căilor biliare este rareori primitivă. De obicei este secundară litiazei biliare, chistului hidatic hepatic rupt, tumorilor pancreatice sau ale căilor biliare.

Tabloul clinic este dominat de „*triada Charcot*" (frison + durere + icter) care se instalează brutal, în majoritatea cazurilor (50-70%).

Durerea îmbracă de cele mai multe ori forma de colică biliară (litiază biliară), mai rar jenă dureroasă în hipocondrul drept (chist hidatic hepatic rupt în căile biliare), sau poate lipsi (tumori pancreatice).

Febra este simptomul constant, cu aspect de supuraţie, fiind precedată de frisoane şi urmată la câteva zile de durere.

Icterul este fie intermitent (litiaza biliară), fie continuu şi progresiv (tumori pancreatice, chist hidatic hepatic rupt în căile biliare).

Clasica triadă Charcot se asociază, în cazurile grave, cu hipotensiune ortostatică şi confuzie mintală, formând „*pentada Reynold*".

Examenul obiectiv al abdomenului evidenţiază constant hepatomegalie dureroasă şi, mai rar, hidrops vezicular sau semne de iritaţie peritoneală localizată.

Manifestările generale sunt importante: alterarea stării generale, prurit intens, tulburări digestive (greţuri, vărsături), afectare hepatică şi renală (oligurie).

Dintre formele clinice, cea mai gravă este angiocolita ictero-uremigenă prin evoluţia rapidă spre insuficienţă hepatică şi renală şi stare septică.

Paraclinic, examenele biologice evidenţiază un sindrom inflamator sever (leucocitoză marcată cu neutrofilie, creşterea VSH-ului, a proteinei C reactive), sindrom accentuat de colestază (creşterea bilirubinei, a fosfatazei alcaline) asociat cu citoliză (creşterea transaminazelor). Secundar apare sindromul de retenţie azotată (creşterea ureei, creatininei), creşterea amilazelor, alterarea testelor de coagulare şi, nu în ultimul rând, hemoculturi pozitive.

Explorările imagistice orientează diagnosticul. Radiografia abdominală fără pregătire poate evidenţia calculi radioopaci sau prezenţa aerului în tractul biliar. Litiaza biliară, chistul hidatic sau tumora pancreatică, dilataţia căilor biliare intra- şi extrahepatice sunt confirmate de ecografie. Date suplimentare pot aduce CT, RMN, scintigrafia căilor biliare şi colangiografia percutană transhepatică sau colangiografia retrogradă endoscopică. Ultimele două explorări pot avea şi vizǎ terapeutică (drenaj biliar extern, intern sau mixt, extragere de calculi, instalarea stenturilor).

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă alte afecţiuni hepatice (hepatite acute virale şi toxice, abcese, metastaze, sindrom Mirrizzi), biliare (colecistite acute, colangita sclerozantă), renale (uremii de alte cauze), supuraţii de vecinătate (abces subhepatic).

Complicaţiile sunt grave: insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, stări septice.

Tratamentul este complex medical şi chirurgical. În formele uşoare, antibioterapia cu spectru larg asociată cu susţinerea volemică şi hepatică sunt suficiente pentru combaterea infecţiei, fiind urmate după ameliorarea stării generale de dezobstrucţia căilor biliare şi de rezolvarea bolii de bază. În formele severe esenţial este gestul de dezobstrucţie a căii biliare care poate fi efectuat prin endoscopie, radiologie sau ecografie intervenţională, prin laparoscopie sau laparotomie, asociat cu un tratament intensiv de susţinere generală, sistemică, hepatică şi renală şi de antibioterapie masivă.

17.7. Apendicita acută

Este cea mai frecventă cauză de consultaţie pentru durere abdominală acută în a doua decadă de vârstă.

Tabloul clinic este extrem de variat în funcţie de multiplele forme topografice (iliacă, pelvină, retrocecală, subhepatică, mezoceliacă), anatomo-clinice (catarală, flegmonoasă, cangrenoasă), evolutive (plastron, abces, peritonită). Clasic este descrisă *triada lui Dieulofoy* :

1. durere spontană şi provocată la nivelul fosei iliace drepte, de intensitate variabilă (după forma anatomo-clinică), uneori cu topografie particulară (după forma topografică), cu sau fără extindere abdominală (după forma evolutivă). Durerea poate fi tipică (zonă dureroasă apendiculară) sau atipică (se impune examinarea punctelor dureroase apendiculare şi mai ales efectuarea manevrelor de stimulare a durerii) ;
2. apărare sau contractură musculară la nivelul fosei iliace drepte, care face dificilă, dacă nu chiar imposibilă palparea profundă (nu se examinează punctele dureroase, iar dintre manevre, numai cea a lui Blumberg poate fi efectuată). Se pot generaliza o dată cu apariţia peritonitei ;
3. hiperestezie cutanată la nivelul fosei iliace drepte.

Tuşeul rectal sau vaginal sunt obligatorii în evaluarea fundului de sac al lui Douglas.

La semnele locale se asociază semne digestive (greţuri, vărsături, tulburări de tranzit), urinare (polakiurie, disurie) şi generale (febră, tahicardie).

Paraclinic se identifică modificări inflamatorii (leucocitoză cu polinucleoză, creşterea VSH-ului). Un aport tot mai consistent în stabilirea diagnosticului, dominat de examenul clinic, au explorările imagistice. Goudet a descris criterii ultrasonografice majore (diametrul apendicular mai mare sau egal cu 8 mm, imagine apendiculară în cocardă, abcesul apendicular, prezenţa stercoliţilor apendiculari) şi minore (vizualizarea straturilor peretelui apendicular, lichid intraluminal, epanşament periapendicular). Diagnosticul pozitiv presupune prezenţa unui criteriu major şi a două criterii minore. Radiografia abdominală fără pregătire poate pune în evidenţă ansă de intestin subţire dilatată în fosa iliacă dreaptă, dilataţie cecală sau pierderea conturului psoasului.

Diagnosticul diferenţial, complex şi dificil, se face cu : afecţiuni medicale (viroze, adenita mezenterică, tiflita, enterocolite, pneumonii, pleurezii, intoxicaţia cu plumb), afecţiuni urologice (pielonefrite, infecţii urinare, litiază urinară), afecţiuni genitale feminine (salpingita acută, anexita acută, sarcina extrauterină, ruptura unui chist ovarian, colica menstruală), afecţiuni chirurgicale (diverticulita Meckel, ileita terminală, neoplasmul cecal, ulcerul perforat, colecistita acută, pancreatita acută).

Complicaţiile, în lipsa sau întârzierea tratamentului, sunt diverse şi grave. Pot apărea peritonite localizate sau generalizate prin perforaţie, abcese la distanţă (subfrenice, hepatice, pulmonare), stări septice, tromboze venoase.

Tratamentul este chirurgical în urgenţă şi constă în apendicectomie clasică sau laparoscopică. Singura excepţie este reprezentată de plastronul apendicular care, iniţial, impune tratament conservator (repaus la pat, alimentaţie lichidiană, pungă cu gheaţă, antibioterapie) şi efectuarea apendicectomiei după 2-3 luni.

Scanned with OKEN Scanner

17.8. Diverticulita sigmoidiană acută

Este o complicaţie inflamatorie a diverticulozei colonului.

Are o incidenţă în creştere prin creşterea duratei de viaţă, afectând predominant bărbaţii de vârsta a treia. Deşi interesează întreg tubul digestiv, diverticuloza este mai frecventă (70%) la nivelul sigmoidului („*apendicita stângă*"). Alături de prezenţa diverticulilor, în geneza afecţiunii sunt implicaţi şi: sepsisul colonic, microtraumatismele, tulburările de tranzit, tulburări localizate ale microcirculaţiei.

Simptomatologia clinică este variabilă, în funcţie de extensia inflamaţiei (descriindu-se stadii clinico-patogenice Hinchey): stadiul 0 – diverticulită limitată la peretele diverticular; stadiul 1 – peridiverticulită (proces inflamator localizat în jurul diverticulului); stadiul 2 – diverticulită cu perforaţie acoperită (abces şi fistule cu cointeresarea organelor din jur); stadiul 3 – peritonită generalizată sau cointeresare septică a organelor din jur; stadiul 4 – peritonită fecală.

Tabloul clinic este dominat de durerea vie localizată în fosa iliacă stângă şi suprapubian, pe fondul de veche tulburare de tranzit (constipaţie sau alternanţă constipaţie-diaree) cu caracter progresiv spre generalizare abdominală.

Se asociază frecvent simptome digestive (anorexie, greţuri, vărsături, rectoragii) şi urinare (secundar cointeresării vezicii urinare). Febra şi starea septică anunţă instalarea peritonitei.

Examenul obiectiv este diferit şi în concordanţă cu momentul evolutiv. Dacă la început întâlnim numai coardă sigmoidiană palpabilă şi sensibilitate la palparea profundă, pe parcurs, o dată cu evoluţia diverticulitei, se constată apariţia blocului tumoral şi progresiv contractură abdominală şi stare de şoc (peritonită generalizată). Tuşeul rectal identifică semne de iritaţie peritoneală, iar cel vaginal exclude afecţiunile genitale.

Paraclinic se identifică un sindrom inflamator (leucocitoză cu neutrofilie, creşterea VSH-ului).

Radiografia abdominală fără pregătire poate pune în evidenţă prezenţa pneumoperitoneului.

Ecografia poate evidenţia îngroşarea peretelui colic, aglomerare de anse intestinale sau masă tumorală în flancul stâng.

Rectosigmoidoscopia şi colonoscopia sunt utile în stabilirea diagnosticului şi a extensiei leziunilor, precum şi pentru excluderea altor afecţiuni (cancer, boli inflamatorii cronice).

Clisma baritată este esenţială în stabilirea diagnosticului. Se efectuează la 10 zile de la episodul acut. Mare atenţie, ca şi pentru endoscopie, la posibilitatea producerii de perforaţii diverticulare.

Diagnosticul diferenţial se face cu cancerul de colon, colita ischemică, bolile inflamatorii ale colonului, anexita stângă, torsiunea de ovar, tumori pelvine, flegmonul perinefritic, peritonite generalizate, ocluzii intestinale.

Complicaţiile sunt multiple şi variate. Fistulele (colo – digestive, colo – vezicale), peritonitele localizate şi generalizate, stările septice, ocluziile intestinale, hemoragiile digestive inferioare sunt cele mai frecvente complicaţii.

Tratamentul este diferit în funcţie de forma clinică. În formele simple, necomplicate (fără fistule, abcese sau peritonită) se indică tratament conservator: repaus, dietă hidrică, reechilibrare volemică, antibioterapie generală, decontaminare colonică, calmarea durerii. În caz de hemoragie digestivă inferioară se tentează hemostaza medicamentoasă. În caz de eşec se intervine chirurgical. Tratamentul chirurgical este indicat în caz de abcese, peritonită sau fistule şi are drept scop rezolvarea bolii de bază (diverticuloza) şi a complicaţiei. Se

Scanned with OKEN Scanner

practică rezecţie colică fără refacerea continuităţii digestive, lavaj şi drenaj peritoneal. În cazurile disperate (peritonite neglijate cu stare septică gravă şi afectare multiviscerală), gestul chirurgical se poate rezuma la derivaţie externă, lavaj şi drenaj peritoneal.

17.9. Ocluziile intestinale

Ocluziile intestinale sunt afecţiuni caracterizate prin oprirea tranzitului pentru materii fecale şi gaze. Reprezintă 20% din cazurile de abdomen acut, fiind mai frecvente la femei (55%) şi la bătrâni (60-70%).

Cauzele care generează ocluzie sunt multiple şi variate: mecanice (leziuni parietale intestinale, compresiuni extrinseci, conţinutul intestinal, volvulusul, invaginaţia, strangularea herniară) şi dinamice. Pot interesa intestinul subţire (ocluzii înalte) sau colonul (ocluzii joase), cu instalare acută sau cronică.

Prezenţa obstacolului intestinal determină tulburări funcţionale locale şi generale. Se produce acumulare de lichide şi gaze deasupra obstacolului cu creşterea presiunii intraluminal, hiperperistaltică, hipersecreţie cu reducerea absorbţiei. Vor apărea tulburări ale microcirculaţiei cu stază venoasă, creşterea permeabilităţii şi transsudare, iar în final tromboze şi necroză ischemică. General se produc pierderi de apă şi electroliţi, de proteine, contaminare bacteriană endogenă transparietointestinală, tulburări circulatorii, respiratorii, renale („*şocul oclusiv*").

Simptomatologia clinică clasică este reprezentată de asocierea: durere abdominală + vărsături + oprirea tranzitului pentru materii fecale şi gaze + meteorism.

Durerea este constantă, fiind colicativă – prin distensie şi hiperperistaltică sau continuă – prin stangulare sau volvulare. Are topografie variată după sediul obstacolului. Dispariţia durerii traduce instalarea parezei intestinale prin epuizare.

Vărsăturile, iniţial reflexe, deci alimentare devin, prin antiperistaltică, bilioase şi apoi fecaloide. În obstacolele înalte sunt abundente, precoce şi explozive, iar în cele joase, tardive sau lipsesc.

Oprirea tranzitului pentru materii fecale şi gaze este elementul definitoriu al sindromului. Uneori, mai ales în ocluziile înalte, mai pot fi emisii de scaun.

Meteorismul abdominal apare după 24 de ore de la debut şi poate fi localizat sau generalizat.

Examenul obiectiv este extrem de important. La inspecţia abdomenului identificăm: meteorism, cicatrice postoperatorii, unde peristaltice, prezenţa herniei. Palpator putem evidenţia hernia, budinul de invaginaţie, tumora abdominală, peristaltica. La percuţie, de regulă, întâlnim timpanism dar poate fi şi matitate circumscrisă de timpanism sau matitate deplasabilă pe flancuri. Auscultator se percep zgomote hidroaerice. Tuşeul rectal sau vaginal poate identifica budinul de invaginaţie sau prezenţa sângelui în scaun.

Semnele generale apar datorită afectărilor sistemice.

Paraclinic se obţin date importante atât pentru stabilirea diagnosticului, cât şi pentru evaluarea răsunetului general.

Investigaţiile umoral-biochimice vor evalua amploarea hemoconcentraţiei, uremia, tulburările hidro-electrolitice şi acido-bazice.

Radiografia abdominală fără pregătire evidenţiază niveluri hidroaerice, distensie gazoasă, calculi radioopaci, corpi străini.

Clisma baritată poate identifica sediul şi natura obstacolelor colice (poate fi şi gest terapeutic în volvulusul sigmoidian, ca şi endoscopia).

Ecografic se evidenţiază anse pline cu lichid, cu hiperperistaltism, anse imobile, lichid între anse.

Scanned with OKEN Scanner

Laparoscopia este tot mai larg indicată cu rol diagnostic şi, mai ales, terapeutic.

Diagnosticul este relativ uşor, deşi presupune identificarea sindromului, a sediului obstacolului, a mecanismului şi a afecţiunii cauzatoare. Mai dificil este în cazurile internate tardiv (în faza complicaţiilor), în ocluziile postoperatorii şi în ileusul dinamic (diagnostic de excludere).

Diagnosticul diferenţial este extrem de larg, trebuind a fi excluse aproape toate cauzele de abdomen acut.

Complicaţiile sunt diverse şi grave: afectare pulmonară (inundaţie traheo-bronşică, atelectazii, pneumonii), peritonite, şoc toxico-septic, insuficienţe viscerale (cardiacă, renală), tulburări hidro-electrolitice şi acido-bazice.

Tratamentul este complex medico-chirurgical, având scopul de a îndepărta obstacolul (chirurgical) şi de a corecta tulburările umorale şi viscerale (medical).

Bolnavii vor fi internaţi la terapie intensivă, se va efectua aspiraţie nazo-gastrică, reechilibrare volemică, electrolitică şi acido-bazică, susţinere sistemică, sondă vezicală, antibioterapie. Pregătirea preoperatorie va fi continuată intra- şi postoperator. Momentul operator va fi ales cu atenţie, în urgenţă imediată (în caz de volvulus sau strangulare) sau după o scurtă pregătire de câteva ore (în celelalte cazuri). Intervenţia chirurgicală se face clasic sau laparoscopic şi constă în ridicarea obstacolului (secţionare bride, extragerea corpilor străini, reducerea invaginării sau strangulării, devolvulare, exereze intestinale cu sau mai bine fără, refacerea continuităţii digestive) sau în derivaţii interne sau externe.

Ileusul dinamic beneficiază de tratamentul conservator completat cu prokinetice, blocanţi adrenergici şi stimulare colinergică şi rezolvarea chirurgicală a cauzelor generatoare (peritonite, ocluzii vasculare).

17.10. Pancreatita acută

Pancreatita acută este inflamaţia glandei pancreatice care poate evolua de la edem la necroză, fără ca până în prezent să fie stabiliţi cu exactitate factorii care determină trecerea de la o formă la alta. Afecţiune cu evoluţie imprevizibilă, cu stadii morfologice şi clinice specifice, cu complicaţii locale şi sistemice severe, pancreatita acută are drept cauze obişnuite litiaza biliară, abuzul de alcool, tulburările metabolice şi intervenţiile chirurgicale.

Simptomatologia clinică este variată în funcţie de formele clinice: pancreatita acută edematoasă, pancreatita acută necrotică cu sau fără suprainfecţie, pseudochistul pancreatic şi abcesul pancreatic (Berger, 1997). De regulă este o mare discrepanţă între semnele locale şterse şi gravitatea afectării sistemice.

Debutul este brutal, la un obez cu litiază biliară, după un prânz copios şi/sau ingestie de alcool, prin dureri vii în epigastru sau în hipocondrul stâng, cu iradiere în bară, greţuri şi vărsături.

Clasic este descrisă triada simptomatică: durere abdominală + vărsătură + meteorism abdominal. Durerea este simptomul dominant, cu localizare în jumătatea superioară a abdomenului şi iradiere posterioară, de intensitate şi durată direct proporţionale cu gravitatea lezională şi fără răspuns la indicaţia antalgică uzuală. Vărsăturile, iniţial alimentare apoi bilioase, în cantitate redusă, nu calmează durerea. Ileusul paralitic se instalează progresiv cu agravarea evoluţiei. În ordinea frecvenţei mai pot apărea: febră, tahicardie, icter, dispnee, şoc, alterarea stării de conştienţă şi tulburări psihice.

Examenul obiectiv. La inspecţie se remarcă polipneea superficială, uneori subicter sceral, meteorism abdominal mai mult sau mai puţin accentuat. Petele echimotice periombilicale (McCullen) sau în flancul stâng (Gray Turner) sunt considerate în prezent anecdotice.

Scanned with OKEN Scanner

La palpare abdomenul este dureros difuz, dar mai accentuat în epigastru şi periombilical, unde putem întâlni uneori masă abdominală palpabilă.

Percuţia constată timpanism abdominal, uneori alternând cu matitate.

În 70-80% din cazuri întâlnim o pancreatită acută edematoasă de gravitate medie, cu minime disfuncţii viscerale, care răspunde favorabil la tratament, fără a dezvolta complicaţii. Restul de 20-30% dintre pacienţi dezvoltă o formă severă care debutează cu şoc hipovolemic şi afectare funcţională multiviscerală ca urmare a necrozei pancreatice şi peripancreatice. Supravieţuitorii acestei prime faze critice sunt expuşi riscului contaminării necrozei cu bacterii endogene, cu apariţia complicaţiilor septice locale şi a insuficienţelor multiviscerale (pulmonare, renale, hepatice, cardiovasculare).

Evaluarea paraclinică este esenţială atât în ceea ce priveşte stabilirea diagnosticului, cât şi în monitorizarea evoluţiei, în stabilirea terapiei şi în evaluarea eficacităţii acesteia.

Examenele de laborator pot decela: creşterea amilazelor în sânge (la 75-95% dintre bolnavii cu pancreatită) şi în urină (creştere mai tardivă, dar mai de durată); creşterea lipazei în sânge (mai specifică, dar mai greu de dozat); creşterea tripsinei, elastazei, fosfolipazei A2 (fără utilitate practică în stabilirea diagnosticului); hiperglicemie (mai frecvent comparativ cu alte afecţiuni abdominale); hipocalcemie (caracteristică pancreatitei acute dar şi ulcerului duodenal perforat); creşterea lactic dehidrogenazei, transaminazei oxalacetice, bilirubinei, trigliceridelor, fibrinogenului, proteinei C reactive (mai frecvent decât în alte afecţiuni abdominale, dar fără utilitate diagnostică).

Radiografia toracică şi abdominală pot evidenţia: revărsat pleural (mai frecvent pe stânga), calculi biliari radioopaci, calcificări pancreatice, distensia gazoasă a ansei jejunale din vecinătatea pancreasului („*ansa santinelă*"), distensie colonică, lărgirea cadrului duodenal prin mărirea capului pancreatic şi elimină perforaţia de organ cavitar. Examenul radiologic gastroduodenal cu substanţă de contrast hidrosolubilă confirmă lărgirea cadrului duodenal şi exclude sau confirmă perforaţii sau stenoze digestive.

Ecografia pune în evidenţă calculii biliari, modificări structurale parenchimatoase hepatice de tip steatozic şi modificări de mărime, formă şi structură a pancreasului.

Computertomografia este cea mai exactă explorare imagistică. Ea poate identifica cu mai mare acurateţe (sensibilitate 85% şi specificitate 95%) modificările glandulare şi periglandulare: creşterea dimensiunilor pancreasului cu modificări de structură şi ştergerea conturului, prezenţa edemului şi a colecţiilor. Absenţa modificărilor la computertomografie indică, de regulă, o formă uşoară de pancreatită, în timp ce prezenţa lor este corelată cu gravitatea bolii, permiţând stabilirea unui indice de severitate ce cuantifică gradul pancreatitei şi al necrozei. Gradul pancreatitei: 0 puncte – pancreas normal; 1 punct – mărire de volum a pancreasului; 2 puncte – coafectarea grăsimii peripancreatice; 3 puncte – colecţie lichidiană unică peripancreatică; 4 puncte – două sau mai multe colecţii lichidiene. Gradul necrozei: 0 puncte – absenţa necrozei; 2 puncte – necroză a 1/3 din pancreas; 4 puncte – necroză a 1/2 din pancreas; 6 puncte – necroză a mai mult de 1/2 din pancreas.

Puncţiile pleurală şi peritoneală (cu sau fără lavaj) pot decela revărsate bogate în amilaze, dar fără a fi patognomonice pentru pancreatită acută.

Laparoscopia diagnostică poate şi trebuie să înlocuiască laparotomia diagnostică în cazurile de incertitudine (excluderea altor cauze de abdomen acut).

Diagnosticul de pancreatită acută este dificil, statisticile arătând că în 43% din cazuri diagnosticul iniţial este eronat şi că în 42% din cazurile cu forme grave de boală diagnosticul este necroptic (Ranson, 1997). Diagnosticul este şi mai dificil în cazurile fără dureri abdominale, când predomină şocul hipovolemic, tulburările neuropsihice şi hipotermia, ca şi în pancreatitele postoperatorii, când simptomatologia este considerată reziduală intervenţiei chirurgicale iniţiale.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferenţial poate fi făcut cu multiple alte cauze de abdomen acut, dar mai ales cu acelea cu care se confundă frecvent în perioada de debut: colecistita acută (20%), ulcerul perforat (7%), ocluziile (5%), ischemia mezenterică acută, anevrismul disecant de aortă, diverticulita cu perforaţie colică, pneumonia bazală, infarctul de miocard.

Deosebit de importantă este aprecierea **severităţii şi prognosticul** fiecărui caz, ceea ce permite adoptarea celei mai adecvate conduite terapeutice. Dintre multiplele criterii de apreciere, cele mai folosite sunt: criteriile Ranson (specifice pancreatitei acute) şi sistemul Apache II (*acute physiology and chronic health evaluation*). Criteriile Ranson:

- la internare:
  - vârsta peste 55 ani;
  - leucocitoză > 16000/mml;
  - glicemie > 200 mg %;
  - LDH > 350 UI/l;
  - ALAT > 250 UI/l;
- după 48 de ore:
  - scăderea hematocritului cu peste 10%;
  - creşterea ureei peste 50 mg%;
  - calcemie sub 8 mg%;
  - Pa O_2 sub 60 mm Hg;
  - deficit de baze peste 4 mEq/l;
  - sechestrare lichidiană > 6000 ml.

Dacă dintre aceşti parametri sunt prezenţi mai mult de 3, evoluţia şi, implicit, prognosticul sunt rezervate.

Complicaţiile pancreatitei acute sunt multiple: hemoragiile prin eroziuni vasculare, fistulele digestive, necroza coledocului distal, infarct splenic, infarct entero-mezenteric, pseudochistul postnecrotic, abcesul pancreatic, fistula pancreatică, pancreatita cronică, diabetul zaharat.

Tratamentul pancreatitei acute este complex, medical şi chirurgical şi individualizat în funcţie de gravitatea cazului (Atlanta Symposium 1992 defineşte severitatea prin prezenţa insuficienţelor organice şi/sau a complicaţiilor locale – necroza, pseudochistul şi abcesul).

Evoluţia imprevizibilă a bolii impune internarea bolnavilor în serviciile de terapie intensivă, unde se vor aplica primele măsuri terapeutice: repaus la pat, cateter venos (pentru recoltare de analize şi perfuzii, iar în cazurile grave, pentru măsurarea presiunii venoase centrale, transfuzii şi pentru nutriţie parenterală totală), sondă nazo-gastrică şi sondă vezicală.

Reanimarea în faza iniţială a bolii are următoarele scopuri: combaterea durerii, corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, diminuarea ileusului, protejarea mucoasei gastrice.

Suportul nutritiv al acestor bolnavi cu interdicţie de aport alimentar oral şi hipercatabolism va fi parenteral, iar în cazurile grave, nutriţie parenterală totală.

Reducerea secreţiei pancreatice (atropină, anti-H_2, glucagon, calcitonină, somatostatină) şi inhibitorii enzimatici (Trasylol, Frey) nu şi-au dovedit eficienţa în tratamentul pancreatitei acute (Tenner, 1997).

Pentru combaterea durerii se folosesc derivaţi de pentazocină şi benzodiazepină şi nu opiacee care determină spasm al sfincterului Oddi.

Antibioprofilaxia cu imipenem, ofloxacin sau ciprofloxacin, sau prin decontaminare a tubului digestiv este obligatorie pentru prevenirea contaminării necrozei (suprainfecţia este cauză majoră de deces).

Monitorizarea funcţiilor respiratorie, cardio-circulatorie, renală, hepatică este esenţială pentru identificarea instalării insuficienţei viscerale (PO_2 <60 mmHg = insuficienţă respiratorie, presiune sistolică < 90 mmHg = insuficienţă cardio-circulatorie, creatinină > 2 mg/dl = insuficienţă renală, HDS > 500 ml).

Scanned with OKEN Scanner

Rehidratarea riguroasă (300-500 ml/oră) sub controlul presiunii venoase centrale combate şocul hipovolemic prin exhemie plasmatică. La nevoie se administrează dopamină.

Oxigenoterapia este indicată când saturaţia oxigenului scade sub 92% (monitorizare cu puls oximetrul). În caz de detresă respiratorie se instituie ventilaţie asistată cu PEEP.

Monitorizarea diurezei permite decelarea instalării oliguriei (sub 300 ml/zi), care impune dializă.

Hemoragiile digestive vor fi confirmate endoscopic şi tratate medicamentos şi, de preferat, minim invaziv.

În cazul pancreatitelor grave de cauză biliară se impune, de urgenţă, colangiopancreatografie retrogradă endoscopică şi sfincterotomie endoscopică care, în ciuda riscurilor, sunt singurele capabile să reducă morbiditatea şi mortalitatea. În formele uşoare, colangiografia şi sfincterotomia endoscopică se practică în urgenţă amânată (3-7 zile), urmate de colecistectomia laparoscopică electivă (4-12 săptămâni).

Prezenţa necrozei, descoperită prin computertomografie, necesită identificarea, prin puncţie-aspiraţie ghidată, a sepsisului. Necroza aseptică nu impune gest chirurgical (sunt şi păreri contrare). Necroza septică impune gest chirurgical urgent. Acesta constă în evacuarea colecţiilor, a necrozei şi drenaj multiplu sau larg (peritoneostomie) cu sau fără lavaj.

Indicaţiile tratamentului chirurgical în pancreatita acută sunt: *în urgenţă imediată*: abdomenul acut chirurgical când diagnosticul de pancreatită acută nu este cert şi în complicaţiile hemoragice sau perforative; *în urgenţă amânată*: în extinderea necrozei şi mai ales în suprainfecţia ei; *tardive*: în litiaza biliară cauzatoare şi în pseudochisturile postnecrotice.

17.11. Sindromul ischemic intestinal acut

Tractul gastrointestinal este în principal irigat prin plexul celiac, artera mezenterică superioară şi artera mezenterică inferioară.

Afectarea ischemică locală este în funcţie de: statusul general circulator, dezvoltarea circulaţiei colaterale şi răspunsul vascular la substanţele vasoactive eliberate local sau pe cale generală: substanţe cu efect vasoconstrictiv (digitală, vasopresină şi alfa agonişti adrenergici) sau vasodilatator (agonişti beta adrenergici, papaverină, inhibitori de canal calcic).

Clasificarea şi incidenţa ischemiei este (Brand): mezenterică acută – 30%, colonică – 60%, segmentară – 5%, mezenterică cronică – 5%. O altă clasificare împarte ischemia în: ocluzivă, neocluzivă şi mixtă. După topografie, sunt ischemii arteriale, venoase, totale sau segmentare, iar după forma clinică, acute şi cronice.

Cele mai frecvente cauze de ischemie intestinală sunt: embolia arterială, tromboza arterială şi tromboza venoasă. Mai rar ischemia este consecinţa leziunilor traumatice, intervenţiilor chirurgicale, tumorilor, administrării medicamentelor (digitală, diuretice) sau a drogurilor (cocaina), discraziilor sanguine, vasculitelor, diabetului zaharat.

Mortalitatea ridicată, între 60 şi 80%, este consecinţa diagnosticului tardiv şi a comorbidităţilor caracteristice vârstnicului.

17.11.1. Ischemia arterială mezenterică acută

Este cea mai frecventă formă de ischemie mezenterică. Apare la bolnavi cu afecţiuni cardiace complicate cu tulburări de ritm şi în infarctul miocardic recent. În 25% din cazuri, înaintea accidentului ischemic acut au existat episoade de durere abdominală imediat postprandial.

Tabloul clinic este dominat de discrepanţa dintre semnele generale grave şi semnele locale şterse. Durerea abdominală intensă, brutală se însoţeşte de examen fizic aproape normal (discretă împăstare periombilicală şi sensibilitate difuză, tulburări de tranzit – constipaţie urmată de diaree). Tuşeul rectal pune în evidenţă sânge înainte de exteriorizare prin scaune sanguinolente.

Paraclinic este de reţinut că nu sunt teste de laborator specifice ischemiei mezenterice. Ischemia antrenează pierderea motilităţii digestive, extravazarea lichidiană în mucoasă şi submucoasă cu îngroşarea peretelui.

Explorările radiologice tradiţionale sunt: radiografia abdominală fără pregătire, care evidenţiază distensia aerică uniformă a intestinului subţire şi exclude alte cauze de abdomen acut; arteriografia mezenterică – identifică şi localizează obstacolul vascular, stabileşte diagnosticul.

Ecografia şi, mai ales, computer tomografia obiectivează distensia difuză a anselor asociată cu îngroşarea peretelui intestinal şi poate vizualiza ocluzia vasculară.

Laparoscopia stabileşte diagnosticul prin vizualizarea modificărilor ischemice ale anselor intestinale.

Diagnosticul diferenţial se face cu infarctul de miocard şi cu toate celelalte cauze de abdomen acut: peritonite, ocluzii intestinale, pancreatita acută etc.

Tratamentul este frecvent chirurgical, deşi dispunem de tehnici de radiologie intervenţională şi de medicaţie fibrinolitică. El trebuie aplicat concomitent cu măsuri de terapie intensivă care să corecteze tulburările cardio-circulatorii, tarele asociate. În primele ore după accidentul vascular pot fi aplicate tehnici de dezobstrucţie sau revascularizaţie. Ulterior singura salvare este rezecţia intestinală în ciuda handicapului pe care îl creează.

17.11.2. Ischemia venoasă mezenterică

Este mai rară, cu o frecvenţă de 5-10%. Apare de regulă în timpul sarcinii, la consumatoarele de anticoncepţionale, în policitemia vera, sindroame mieloproliferative, neoplazii.

Simptomatologia clinică este polimorfă, conturând mai multe forme clinice:

Forma acută se manifestă prin dureri abdominale cu debut în urmă cu 5-14 zile însoţite de greţuri şi vărsături şi semne de hemoragie digestivă inferioară. Explorarea paraclinică presupune radiografie abdominală fără pregătire, arteriografie mezenterică, ultrasonografie şi computer tomografie sau rezonanţă magnetică nucleară. Tratamentul constă în laparotomie cu rezecţie de intestin şi administrarea de anticoagulante pentru diminuarea recurenţelor. În condiţiile unui diagnostic şi tratament precoce se însoţeşte de mortilitate redusă (20-35%).

Forma subacută determinată de extensia progresivă, lentă a trombozei este sugerată de triada: durere abdominală cu evoluţie de săptămâni sau luni+ examene de laborator normale + examen fizic normal.

Forma cronică evoluează fără simptome clinice până în momentul instalării hipertensiunii portale şi efracţiei varicelor esofagiene. Nu se face tratament la cei fără hipertensiune portală.

17.11.3. Ischemia segmentară a intestinului subţire

Este secundară afecţiunilor emboligene, ateromatozei, iradierii, folosirii contraceptivelor.

Simptomatologia, dacă nu există circulaţie colaterală, mimează enterita acută sau apendicita acută.

Scanned with OKEN Scanner

17.11.4. Ischemia mezenterică cronică

Cunoscută sub numele de angor abdominal, este consecinţa ateromatozei. Se caracterizează prin dureri periombilicale şi epigastrice postprandiale la 10-30 minute, progresive şi care se remit în 1-3 ore, asociate cu borborisme, flatulenţă şi scădere ponderală. Examenul clinic şi paraclinic, chiar şi în timpul crizelor, este normal. Numai arteriografia selectivă poate preciza diagnosticul. Tratamentul este chirurgical şi constă în tehnici de revascularizaţie.

17.11.5. Colonul ischemic

Este o afecţiune ce poate interesa orice segment colic, dar mai frecvent unghiul splenic, descendentul şi sigmoidul. Frecvent la vârsta a treia, poate apărea şi la tineri cu vasculite, coagulopatii, în cursul tratamentelor cu estrogeni şi progestative sau drept complicaţie a chirurgiei aortei. 12-15% din bolnavi prezintă şi diverticuloză colică.

Anatomopatologic apar hemoragii mucoase şi submucoase, zone de edem, necroze şi ulceraţii segmentare dând aspect de colită segmentară. Ischemia prelungită afectează muscularis propria care este înlocuită de ţesut fibros determinând stricturi, iar zonele de necroză pot perfora.

Tabloul clinic este reprezentat de dureri colicative în flancul şi fosa iliacă stângă asociate cu rectoragii minore. Examenul fizic relevă sensibilitate moderată abdominală. Simptomatologia dispare spontan la 1/2 dintre bolnavi în două săptămâni, dar poate evolua şi spre perforaţie.

Explorările de elecţie sunt colonoscopia – care evidenţiază modificările mucoasei şi arteriografia selectivă.

Tratamentul se adresează numai formelor persistente (ce necesită antibioterapie şi dietă) şi celor complicate cu perforaţie (ce impun gesturi chirurgicale).

Bibliografie selectivă

1. Sreenivas, V.I. – *Acute Disorders of the Abdomen. Diagnosis and Treatment*, Springer Verlag, 1980.
2. Pa Jong, Jong, Ranold, C. – *Acute Abdomen. Gastroenterology Clinics of North America*, 1988, vol. 17, no 2.
3. Cijevschi Prelipcean, C. – „Pancreatita acută", in M.D. Datcu (red.), *Urgenţe pentru medicul practician*, Sympozion, Iaşi, 1995, pp. 125-130.
4. Sporea, I. – *Ecografia transabdominală a tubului digestiv*, Mirton, Timişoara, 1996.
5. Sporea, I., Cijevschi Prelipcean, C. – *Ecografia abdominală clinică*, Mirton, Timişoara, 2001, pp. 129-163.
6. Proca, E. (red.) – *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. VI, Editura Medicală, Bucureşti, 1986.
7. Caloghera, C. (red.) – *Chirurgia de urgenţă*, Antib, Timişoara, 1993.
8. Cijevschi Prelipcean, C, Georgescu, S.O., Mihai, C – „Urgenţe abdominale acute în gastroenterologie", in O.C. Mungiu, *Algeziologie specială*, Polirom, Iaşi, 2000.
9. Georgescu, St., Târcoveanu, E., Bradea, C. – „Laparoscopic closure of Perforated Duodenal Ulcer", *Rom. J. of Gastroenterology*, 1994, 3 (3), pp. 179-180.
10. Naesgaard, J.M., Edwin, B. – „Laparoscopic and open operation in patients with perforated peptic ulcer", *Eur. J. Surg.*, 1999, 165 (3), pp. 209-214.

CAPITOLUL 18

DUREREA ÎN AFECŢIUNILE APARATULUI URINAR ŞI GENITAL

Grigore A. Dogaru, Maria T. Dogaru

Durerea, simptom frecvent întâlnit în practica medicală, uneori singurul care aduce bolnavul la medic, prezintă anumite particularităţi în afecţiunile nefrologice, urologice sau ginecologice, caracteristici care permit orientarea diagnostică. Interpretarea corectă a durerii, împreună cu celelalte tulburări funcţionale şi a unui examen clinic complet permit medicului enunţarea unui diagnostic cât mai exact, care va fi susţinut pe baza investigaţiilor paraclinice.

În practica nefrologică, durerea de origine reno-urinară poate îmbrăca mai multe aspecte clinice: colică reno-ureterală, durere renală necolicativă, durere hipogastrică, durere uretrală etc.

În funcţie de anumite caracteristici ale durerii (localizare, caracter etc.), modalitatea de percepţie a bolnavului şi cauzele care provoacă durerea, în practica urologică pe lângă durerea reno-urinară se mai descriu: durerea prostatică, durerea testiculară şi peniană.

În practica ginecologică, durerea pelvină şi abdominală reprezintă cele mai comune acuze (12, 13, 26, 27, 29, 34, 68, 82, 87).

Evaluarea durerii este frecvent dificilă, datorită numeroaselor entităţi patologice şi a tulburărilor funcţionale asociate, dar şi datorită răspunsului individual diferit la durere; în aceste situaţii se utilizează termeni ca:

- Sindrom dureros urogenital şi rectal de etiologie neprecizată care include: vulvodinia, orhialgia, sindromul uretral, durerea pelvină, coccidinia, durerea perineală, proctalgia fugace (110).
- Sindrom de disconfort genital cronic observat în general la persoane anxioase, care include, pe lângă simptome de disfuncţie micţională, şi manifestări ca: durere după ejaculare, disconfort pubian, durere peniană, orhialgie (109).

18.1. Evaluarea durerii

Evaluarea durerii constă din: anamneză completă şi minuţioasă, examen obiectiv (fizic) şi examinări paraclinice.

18.1.1. Anamneza

Deoarece durerea este de obicei dificil de descris, anamneza trebuie să fie minuţioasă. Va fi precizat debutul, circumstanţele de apariţie, caracterul durerii, localizarea şi iradierea, fenomenele de însoţire, intensitatea, durata, circumstanţele de accentuare, diminuare sau dispariţie a durerii.

Trebuie precizat, de asemenea, dacă durerea e asociată menstruaţiei sau procesului de reproducere, dacă este o urgenţă şi necesită măsuri terapeutice intensive; trebuie să se cunoască cu precizie medicaţia urmată de pacient (tratament anticoagulant, antialgic, citostatic etc.) şi dacă bolnavul a fost supus unor manevre complementare de investigaţie (12, 27).

18.1.1.1. Debutul durerii

Poate fi brusc sau acut, insidios sau progresiv.

Debutul brusc sugerează: distensia bruscă a căilor urinare (colică reno-ureterală), distensia bruscă a unui organ cavitar (retenţia acută de urină), distensia bruscă a capsulei unui organ, obstrucţii arteriale sau venoase prin embolie sau tromboză (tromboza venei renale), un eveniment acut intraperitoneal (perforaţia, ruptura sau torsiunea unui organ), distensia bruscă a tubului digestiv (colica intestinală).

Debutul progresiv sugerează: inflamaţia (glomerulonefrite, nefropatii interstiţiale etc.), fibroza (fibroza retroperitoneală etc.), tumori (renale, vezicale etc.), colecţii subcapsulare sau perirenale (flegmon etc.), obstrucţia progresivă (tumori) sau alt proces cu evoluţie lentă.

18.1.1.2. Localizarea durerii

Poate sugera organele sau structurile cointeresate în procesul patologic.

Durerea abdominală difuză sugerează iritaţie peritoneală extinsă.

Durerea epigastrică sugerează cointeresarea organelor inervate din segmentele medulare T6-T8 (stomac, duoden, pancreas, ficat, colecist).

Durerea periombilicală sugerează cointeresarea structurilor inervate din segmentele medulare T9-T10 (intestin subţire, apendice, ureter superior, ovare).

Durerea hipogastrică, suprapubiană sugerează cointeresarea structurilor inervate din segmentele medulare T11-T12 (colon, vezica urinară, ureter inferior, uter).

Durerea pelvină sugerează cointeresarea structurilor inervate din segmentele medulare T10-T12 (ovare, trompe uterine) sau segmentele medulare S2-S4 (col uterin etc.).

Durerea iradiată în umăr poate reprezenta durerea proiectată prin iritaţia feţei inferioare a diafragmului sau poate sugera o sarcină ectopică ruptă.

Durerea localizată în unghiul costo-vertebral, colicativă sau necolicativă, semnifică distensia bazinetală, respectiv a capsulei renale.

Durerea localizată în fosa iliacă superioară sugerează cointeresarea trompelor uterine sau a ovarelor.

Durerea perineală, perivulvară şi perianală sugerează cointeresarea ligamentelor utero-sacrale, a fundului de sac Douglas sau a prostatei.

Durerea funiculo-scrotală sugerează cointeresarea testiculelor, epididimului sau a cordonului spermatic (27, 55, 57, 67).

18.1.1.3. Caracterul durerii

Exprimă de cele mai multe ori mecanismul sau procesul fiziopatologic implicat în apariţia şi/sau persistenţa durerii.

Durerea colicativă, ritmică, cu exacerbări intermitente, care nu se remite complet între colici sugerează obstrucţia intrinsecă sau extrinsecă a căilor urinare, contracţii musculare ale unui organ cavitar (hiperperistaltismul şi spasmul musculaturii ureterale etc.), creşterea presiunii intraluminale a unui organ cavitar, cu distensie acută (bazinetală, ureterală, vezicală etc.).

Durerea constantă, necolicativă sugerează: un proces inflamator (glomerulonefrita acută difuză, pielonefrita acută, tuberculoza renală, procese inflamatorii perirenale sau pelvine etc.), distensia unui organ parenchimatos şi/sau capsular (orhiepididimită, nefropatii inflamatorii), obstrucţii vasculare (embolie arterială, tromboză arterială, tromboză de venă renală), distensia unui organ cavitar (distensia vezicală din retenţia cronică de urină), procese tumorale maligne etc.

Durerea intermitentă sugerează torsiunea parţială a unui organ (anexe, hidatidă testiculară etc.).

Durerea continuă sugerează procese neoplazice sau inflamatorii (cistita acută, cistita interstiţială cronică, cistopatia endocrină).

Durerea legată de poziţie sugerează o masă pelvină mobilă simptomatică într-o anumită poziţie, sindromul de venă ovariană, nefroptoza etc.

Durerea episodică şi/sau ciclică sugerează dismenoreea primară sau secundară, endometrioza, boala inflamatorie cronică pelvină, durerea premenstruală, durerea intermenstruală (Mittelschmerz) sau postmenstruală.

Durerea aciclică poate sugera: endometrioza, aderenţe pelvine, sindromul ovarului rezidual, sindromul congestiei pelvine, litiaza reno-urinară sau diferite cauze psihogene.

Durerea ascuţită, vie, severă sugerează distensia acută a bazinetului renal şi ureterului, obstrucţia căilor urinare (intrinsecă sau extrinsecă), retenţia acută de urină (colica hipogastrică), orhiepididimita şi funiculita acută, torsiunea cordonului spermatic etc.

Durerea surdă, continuă, sub formă de greutate, apăsare sugerează distensia capsulei unui organ, un proces inflamator parenchimatos sau tumefierea parenchimului (edemul) (12, 28, 66, 67, 69).

18.1.1.4. Fenomenele de însoţire

Tulburările micţiunii (polakiurie, disurie, tenesme vezicale) preced uneori colica renală şi sunt asociate în cazul infecţiilor tractului urinar (PNA etc.).

Urinele hipercrome sau hematuria microscopică sunt caracteristice litiazei reno-urinară, tumorilor vezicale, nefropatiilor glomerulare, polichistozei renale etc.

Febra şi frisoanele sunt prezente în caz de pielonefrită acută, hidronefroză suprainfectată, infecţie pelvină extinsă sistemic etc.

Reacţiile vagale manifestate prin greţuri, vărsături, bradicardie fac parte din tabloul colicii renale şi se datorează conexiunilor regiunilor D10-D12 şi L1-L2 cu nervii vagi.

Manifestările prin nervii splanhnici reprezentate de meteorismul abdominal, pareza intestinală, oprirea tranzitului intestinal, uneori până la manifestări clinice pseudoocluzive, pot însoţi colica reno-ureterală.

Apărarea sau hiperestezia abdominală sugerează iritaţie peritoneală, sarcină extrauterină ruptă etc.

Modificările urinei pot sugera infecţia urinară (urine tulburi), carcinomul vezical (urine piohematurice), hematuria sau hemoglobinuria (urine hipercrome) etc.

Anorexia, greţurile şi vărsăturile sugerează în general o patologie a tractului intestinal, iar în prezenţa durerii pelvine, un accident pelvic acut sau un proces neoplazic pelvin.

Scăderea ponderală sugerează în general procese neoplazice.

Sincopa, colapsul vascular sau şocul sugerează hemoragie intraperitoneală sau tulburări hemodinamice secundare hipovolemiei.

18.1.2. Examenul fizic

18.1.2.1. Examenul fizic general

Poate evidenţia:

- bolnav agitat, cu durere lombo-abdominală, aspect caracteristic colicii renale;
- paloare muco-tegumentară sugestivă pentru anemie;
- adenomegalie inghinală, prezentă în afecţiunile inflamatorii sau tumorale ale organelor genitale sau vezicii urinare;
- edeme cu apariţie frecvent bruscă, matinală, cu localizare palpebrală, periorbitală, retromaleolară, pretibială, cu tendinţă de progresiune ascendentă caracteristice glomerulonefritei acute;
- edeme moi, cu aspect alb, care lasă godeu, nedureroase la palpare, cu apariţie insidioasă, caracteristice sindromului nefrotic.

18.1.2.2. Examenul pe aparate şi sisteme

Se va insista asupra aparatului respirator, cardiovascular şi digestiv:

Examenul aparatului respirator poate evidenţia:

- tahipnee, ca expresie a unei reacţii vagale prezente în contextul unei colici reno-ureterale sau ca expresie a unui edem pulmonar acut secundar unei glomerulonefrite acute;
- semnele unei embolii pulmonare, secundare unei tromboze a venelor renale;
- semnele unei afecţiuni pleuro-pulmonare (pleurezia diafragmatică, pleurodinia), asociind durere abdominală proiectată.

Examenul aparatului cardiovascular poate evidenţia:

- hipotensiune arterială sugestivă pentru o sarcină extrauterină ruptă sau urosepsis (dacă asociază febră);
- tahicardie,care în cazul asocierii febrei poate sugera o colică renală febrilă sau urosepsis;
- bradicardia, care poate să apară în cadrul unei colici reno-ureterale, cu o reacţie vagală importantă;
- suflu sistolic abdominal, care poate sugera stenoza arterelor renale;
- semnele clinice ale unui infarct miocardic postero-inferior care poate asocia durere abdominală proiectată în etajul superior abdominal.

Examenul aparatului digestiv şi al abdomenului

Inspecţia abdomenului va evalua distensia şi conturul, apreciind în acelaşi timp localizarea durerii.

Palparea blândă şi sistematică a abdomenului va evalua sensibilitatea acestuia, evitând iniţial zona de maximă sensibilitate ; prin palpare va fi apreciată prezenţa apărării musculare, a rigidităţii abdomenului, existenţa renomegaliei, a ptozei renale sau a unor mase tumorale abdominale.

Percuţia este utilă pentru evaluarea dimensiunilor organelor abdominale, localizarea zonei maxime de sensibilitate, evaluarea ascitei, a distensiei abdominale şi a tumorilor.

Auscultaţia abdomenului este utilă pentru evaluarea zgomotelor intestinale hipoactive sau hiperactive şi a suflurilor vasculare.

18.1.2.3. Examenul fizic al aparatului reno-urinar

Va cuprinde inspecţia, palparea, percuţia şi auscultaţia.

Inspecţia se va axa pe regiunea lombară şi abdominală.

Inspecţia regiunii lombare poate evidenţia :

- cicatrice, eventraţii ale regiunii lombare (postlombotomie, post NLP etc.) ;
- roşeaţa şi tumefierea peretelui lombar cu ridicarea grilajului costal şi asimetria mişcărilor respiratorii (abces perinefritic) ;
- bombarea regiunii lombare în caz de tumoră Wilms la copil etc.

Inspecţia abdomenului poate pune în evidenţă :

- la persoane slabe, astenice, mai ales la copii, deformarea unilaterală a peretelui abdominal anterior sugestivă pentru hidronefroză, renomegalie unilaterală, tumoră renală ;
- deformarea bilaterală a peretelui abdominal anterior şi a flancurilor abdominale (la copii), sugestivă pentru megaureter ;
- deformarea rotund-ovoidă a regiunii hipogastrice sugestivă pentru retenţie acută de urină (glob vezical).

Palparea, deşi dificilă datorită situaţiei profunde, retroperitoneale a rinichilor, reprezintă timpul esenţial al examenului aparatului urinar, de importanţă majoră în aprecierea şi interpretarea durerii de origine reno-urinară.

Palparea lombară de ansamblu se execută în vederea depistării eventualelor modificări ale peretelui : împăstare, zone fluctuente, sensibilitate dureroasă etc.

Palparea rinichilor

- Este posibilă în caz de nefromegalie, ptoză renală sau rinichi mobil şi în caz de ectopii renale abdominale, în ultimul caz interpretarea fiind dificilă.
- Prin palpare, în timpul inspirului profund, rinichiul sau o altă formaţiune retroperitoneală determină contact lombar la sfârşitul inspirului.
- Mai poate fi depistată apărarea musculară lombară (în caz de procese inflamatorii retroperitoneale) sau balotarea rinichiului indusă prin percuţii fine executate asupra formaţiunii lombare sau a rinichiului, care este resimţită anterior (26, 29, 68).

Palparea punctelor dureroase renale

- Punctul costo-vertebral Guyon, situat în unghiul dintre ultima coastă şi coloana vertebrală.
- Punctul costo-muscular, situat la unirea dintre ultima coastă şi marginea laterală a musculaturii sacro-lombare ; corespunde rinichiului, bazinetului şi porţiunii superioare a ureterului.
- Punctul subcostal Bazy-Albarran, localizat la vârful coastei a XI-a.

Palparea punctelor dureroase ureterale

- Punctul ureteral superior (Bazy), situat la intersecţia liniei transverse ombilicale cu marginea laterală a muşchilor drepţi abdominali.
- Punctul ureteral mijlociu (Halle), situat la intersecţia liniei care uneşte cele două spine iliace antero-superioare cu marginea muşchiului abdominal, înăuntrul acesteia.
- Punctul ureteral inferior (Pasteau), se palpează prin tuşeu rectal sau vaginal şi corespunde zonei uretero-vezicale, folosind şi la aprecierea modificărilor inflamatorii sau tumorale din regiune sau a prezenţei unui calcul juxtavezical.

Palparea regiunii hipogastrice

- Vezica urinară goală nu se palpează; când capacitatea fiziologică este depăşită (peste 350 ml), vezica urinară devine palpabilă.
- Palparea regiunii hipogastrice poate pune în evidenţă sensibilitate hipogastrică, suprapubiană (cistalgia), iar când vezica urinară este destinsă peste capacitatea fiziologică se constată „glob vezical", caracteristic retenţiei de urină (26, 68).

Palparea bimanuală a vezicii urinare

- În caz de vezică urinară nedestinsă, cea mai bună metodă este palparea bimanuală prin tuşeu vaginal (TV) sau tuşeu rectal (TR), cu palpare hipogastrică concomitentă.
- În acest mod se poate aprecia supleţea peretelui vezical, prezenţa eventualelor neregularităţi sau formaţiuni intravezicale, existenţa unor zone hipersensibile sau a unor colecţii fluctuante ale micului bazin.
- Este metoda cea mai bună pentru aprecierea clinică a gradului de infiltraţie a peretelui vezical în cazul tumorilor vezicale (26, 68).

  Percuţia se va axa pe regiunea lombară (manevra Giordano) şi regiunea hipogastrică.

Percuţia regiunii lombare

- Constă în percuţia posterioară cu marginea cubitală a palmei întinse la nivelul musculaturii sacro-lombare, în zona punctului costo-muscular.
- Induce durerea lombară provocată, semnificaţia acesteia constând în suprapunerea vibraţiilor masei musculare lombare induse prin percuţia pe un bazinet iritat (inflamaţia pelvisului renal, stază urinară, calcul, tumoră parenchimatoasă sau de căi excretorii), cu creşterea pasageră a presiunii în căile urinare superioare, provocând senzaţia de durere.
- Manevra poate fi pozitivă şi în suferinţele extrarenale determinate frecvent de discartroza lombară însoţită de contractură paravertebrală, semn valoros care diferenţiază durerea lombară vertebrogenă de cea nefrogenă.
- Pacienţii care prezintă durere atât la percuţie, cât şi la palpare progresivă au în mare parte (până la 81%) o patologie extrarenală, cei care au durere numai la percuţie prezentând într-un procent de până la 93% din cazuri o patologie reno-urinară (26, 51, 68).

Percuţia regiunii hipogastrice

- Vezica urinară goală sau normal destinsă nu este accesibilă percuţiei datorită situaţiei sale în spatele simfizei pubiene, percuţia fiind posibilă când conţine cel puţin 350 ml de urină.
- În retenţia acută de urină apare globul vezical care poate fi confirmat prin percuţia regiunii hipogastrice.

- La pacienţii cu retenţie urinară cronică, la care peretele vezical este subţire şi hipoton, globul vezical se evidenţiază cel mai bine prin percuţie (26, 29, 68).

Auscultaţia se realizează în decubit dorsal, în lungul traseului aortic abdominal, cu îndepărtarea progresivă dinspre linia mediană pe linia transversală ombilicală şi ombilico--spinoasă. Suflul sistolic cu iradiere lombară sugerează stenoza arterelor renale şi/sau anevrismul disecant al arterelor renale ; ischemia renală acută (infarctul renal) este generatoare a unei dureri lancinante lombare (26, 68).

18.1.2.4. Examenul organelor genitale masculine

Constă în inspecţia organelor genitale externe, palparea penisului, scrotului şi cordonului spermatic.

Inspecţia organelor genitale externe permite aprecierea aspectului, culorii şi integrităţii tegumentelor, deschiderii meatului uretral, prezenţa pliurilor scrotale şi apreciază volumul şi simetria burselor scrotale. La pacienţii fără circumcizie, după decalotarea glandului se inspectează meatul uretral (sediul, forma) pentru a putea evidenţia prezenţa eventualelor tumori, ulceraţii, a balanitei sau a unei stenoze sau scurgeri patologice. Inspecţia atentă a organelor genitale externe poate evidenţia :

- deschideri anormale ale meatului uretral : pe faţa inferioară a glandului (hipospadias) sau pe faţa dorsală a glandului (epispadias) ;
- stenoza meatului uretral : stricturi congenitale sau stricturi dobândite (inflamatorii) ;
- prezenţa secreţiilor patologice, în caz de uretrite nespecifice sau gonococice (specifice) ;
- strâmtorarea prepuţiului anterior de gland, cu imposibilitatea decalotării glandului (fimoza) sau posterior de gland, cu blocarea prepuţiului în poziţia retrobalanică (parafimoză) ;
- modificări ale scrotului : dispariţia pliurilor tegumentare în caz de infiltrat inflamator sau tumoral, creşterea în volum a scrotului, mai frecvent asimetrică, în caz de tumori testiculare, hidrocel etc., dar şi în cazul unei hernii inghino-scrotale, inegalitatea burselor scrotale, prezenţa fistulelor etc. (4, 26).

Palparea penisului şi uretrei masculine în porţiunea peniană, scrotală şi perineală va aprecia :

- supleţea canalului uretral sau infiltraţia acestuia în caz de tumori ;
- existenţa unor porţiuni stenozante în cazul stricturilor uretrale ;
- existenţa unei formaţiuni renitente pe partea ventrală a penisului, care se poate „exprima" la presiune caracteristică ureterocelului ;
- erecţia persistentă cu creşterea în volum şi congestie peniană în priapism ;
- consistenţa neregulată şi dură a corpilor cavernoşi şi durere la palpare cu sau fără priapism în scleroza corpilor cavernoşi (boala Peyronie) (4, 26).

Palparea scrotului, testiculelor şi epididimului

- palparea scrotului va aprecia supleţea tegumentelor, eventualele aderenţe cu planurile profunde, greutatea burselor (modificate în caz de tumori, hematom, hidrocel etc.) ;
- palparea testiculelor se face cu policele şi indexul mâinii drepte, apreciindu-se volumul, suprafaţa, consistenţa şi sensibilitatea în mod comparativ ; prezenţa unei sensibilităţi dureroase accentuate la palpare sugerează procese inflamatorii : orhiepididimită etc. ;

- forma şi situaţia posterioară a epididimului fac accesibile palparea capului şi extremităţii caudale a acestuia, situarea pe faţa anterioară a testiculului sugerând torsiunea cordonului spermatic ; induraţia, mărirea în volum şi ştergerea şanţului epididimo-testicular însoţite de durere sugerează epididimita (4, 26).

Palparea cordonului spermatic

Cordonul spermatic poate fi palpat pe traiectul său scrotal şi inghinal, în partea posterioară găsindu-se canalul deferent, de consistenţă mai crescută. Prin palpare pot fi puse în evidenţă :

- îngroşarea canalului deferent în inflamaţii acute epididimo-testiculare ;
- aspect moniliform al canalului deferent în cazul tuberculozei urogenitale ;
- dilatarea venelor cordonului spermatic în varicocelul primar sau secundar carcinoamelor renale invazive cu tromboza venei renale stângi sau a venei cave inferioare ;
- sensibilitate dureroasă accentuată de palpare în funiculita acută (4, 26).

18.1.2.5. Examinarea rectală la bărbat

După examenul regiunii anale se apreciază prin tuşeu rectal tonusul sfincterului anal, aspectul canalului anal pe toată distanţa accesibilă degetului examinator, uretra perineală, după care se execută examenul propriu-zis al prostatei (tactul prostatic), combinat în timpul următor cu palparea concomitentă hipogastrică cu mâna stângă.

În urma unui examen minuţios şi experimentat pot fi constatate :

- hipertrofia prostatică în : adenomul de prostată, prostatite, neoplasmul prostatic, litiaza prostatică etc. ;
- durere vie, spontană sau la palpare, caracteristică inflamaţiilor acute prostatice ;
- creşterea consistenţei prostatice în : hiperplazia adenomatoasă, cancerul prostatic (devine dură), litiaza prostatică (foarte dură) ;
- scăderea consistenţei prostatice în afecţiunile congestive şi prostatitele cronice cu drenaj incomplet ;
- delimitarea imprecisă cu diminuarea mobilităţii până la dispariţie în neoplasmul de prostată care a depăşit capsula ;
- vezicule seminale palpabile, crescute în volum în caz de vasculite specifice (TBC), neoplasm prostatic cu invazia canalelor ejaculatoare sau a veziculelor seminale ;
- prezenţa unei infiltraţii neoplazice a pereţilor vezicali în neoplasmul vezical primar sau secundar ;
- prezenţa unui calcul al ureterului terminal, situat în joncţiunea vezico-ureterală (4, 26).

18.1.2.6. Examenul organelor genitale feminine

Cuprinde inspecţia organelor genitale externe, examenul cu valve şi tuşeul vaginal.

Inspecţia organelor genitale externe şi examenul cu valve al colului uterin poate evidenţia prezenţa unor inflamaţii la nivelul meatului urinar (uretrite), vaginului (vaginite) sau a unor formaţiuni tumorale la nivelul uretrei distale (polip, ectropion al mucoasei, tumoră a uretrei distale) ; prezenţa secreţiei vaginale necesită efectuarea de frotiuri şi însămânţări bacteriologice (12).

Tuşeul vaginal

- Palparea peretelui vaginal şi colului uterin urmăreşte aprecierea sensibilităţii şi localizarea zonei sensibile.
- Palparea anexelor începe cu zona de sensibilitate mai redusă.
- Palparea bimanuală cu o mână aplicată pe abdomen, după golirea prealabilă a vezicii urinare, poate evidenţia :
  - semnele inflamaţiei din uretrite, vaginite etc.,
  - prezenţa fistulelor vezico- sau uretrovaginale,
  - prezenţa unui ureterocel, cistocel sau calcul al uretrei distale,
  - dehiscenţa muşchilor perienali, prolapsul genital sau al vezicii urinare,
  - skenitele şi bartolinitele care pot fi la originea unor uretrite şi cistite secundare,
  - sensibilitatea dureroasă utero-anexială sau prezenţa unor formaţiuni tumorale,
  - prezenţa unei infiltraţii neoplazice a pereţilor vezicii : neoplasm vezical primar sau secundar (de vecinătate),
  - prezenţa unui calcul al ureterului terminal, al joncţiunii vezico-ureterale (12, 26, 65).

18.1.3. Examinări paraclinice

Rezultatele obţinute trebuie interpretate în ansamblu, examenul clinic rămânând fundamental. În unele situaţii, evaluarea durerii ridică mari probleme, datele paraclinice fiind de mare utilitate diagnostică.

18.1.3.1. Hemoleucograma

- Creşterea numărului de leucocite cu deviere la stânga a formulei leucocitare este caracteristică majorităţii infecţiilor.
- Anemia hipocromă apare în asociaţie cu pielonefrita cronică, neoplasmul renal, în insuficienţa renală cronică de diferite cauze fiind obişnuită anemia normocromă, normocitară ; scăderea nivelului hemoglobinei poate indica o pierdere de sânge.
- Poliglobuliile sunt semnalate în 3-4% din bolile renale (rinichiul polichistic, hidronefroză etc.), inclusiv în neoplasmul renal (3, 12).

18.1.3.2. Examenul urinei

Prezenţa hematiilor, leucocitelor şi bacteriilor în urină sugerează originea reno-urinară a durerii.

- Prezenţa hematiilor în număr crescut denotă afecţiuni renale (hematurie înaltă) sau ale căilor urinare, la femeie hematuria putând avea şi origine genitală.
- Hematiile dismorfe şi mai ales în asociere cu cilindrii hematici sugerează afecţiuni parenchimatoase renale ; din contra, prezenţa hematiilor normal colorate sau a cheagurilor de sânge sugerează boli ale căilor urinare excretoare.
- Leucocituria şi piuria sugerează boli inflamatorii ale aparatului urinar, în primul rând infecţii urinare, leucocituria fiind de obicei asociată bacteriuriei semnificative.

- Evidenţierea unei bacteriurii semnificative (peste 100.000 germeni/ml în urina recoltată din mijlocul jetului urinar) confirmă infecţia tractului urinar; originea parenchimatoasă poate fi apreciată pe baza evoluţiei clinice a bolii şi a unor teste specifice, fără a putea diferenţia cu certitudine, în toate situaţiile, o infecţie urinară joasă de una înaltă (3, 12, 104).

18.1.3.3. Examenul secreţiei vaginale şi cervicale

- Se indică examenul secreţiei recoltate din cervix, inclusiv culturile cervicale pentru Chlamydia şi gonococ.
- Examenul microscopic al secreţiei vaginale este esenţial pentru diagnosticul de vaginită; în cazurile mai dificile, culturile pot fi utile (10, 12).

18.1.3.4. Testul de sarcină

Este important pentru evaluarea unei paciente care poate fi gravidă şi prezintă dureri pelvi-abdominale (12).

18.1.3.5. Explorări imagistice

Explorările imagistice sunt utile în aprecierea morfologică şi funcţională a aparatului reno-urinar.

Examenul ultrasonografic

Este util în evaluarea cauzelor durerii de origine urinară sau genitală pentru:

- aprecierea dimensiunilor unor organe: rinichi, prostată, testicul, ureter etc.;
- aprecierea structurii normale sau patologice a unor organe parenchimatoase sau cavitare (rinichi, prostată, testicul, vezică urinară);
- confirmarea stazei urinare, cu distensie uretero-pielică (uretero-hidronefroză) putând confirma uneori cauza acesteia (cel mai frecvent calculi);
- evidenţierea unor formaţiuni tumorale (tumori renale, adenocarcinom de prostată, tumori vezicale, tumori anexiale etc.);
- evidenţierea unor colecţii lichidiene (chisturi renale, colecţii subcapsulare renale, hidrocel, lichid liber în cavitatea peritoneală etc.);
- confirmarea unei sarcini intrauterine sau ectopice.

Radiografia reno-vezicală simplă (RRVS)

- În funcţie de poziţionarea bolnavului şi a filmului, a regimului de expunere şi a unor factori extrarenali care pot îngreuna interpretarea (în primul rând aerocolia exprimată), RRVS poate fi utilă în evaluarea topografiei, dimensiunilor şi conturului renal.
- Prin RRVS pot fi evidenţiaţi în primul rând calculii radio-opaci, dar poate fi sugerată şi prezenţa nefrocalcinozei, calcificărilor veziculelor seminale (TBC urogenital), calcificările arterelor sau tumorilor.

Radiografia abdominală pe gol

Efectuată în clinostatism, supinaţie şi decubit lateral, poate evidenţia:
- niveluri hidroaerice sugestive pentru o ocluzie intestinală;
- pneumoperitoneu sugestiv pentru perforaţia unui organ cu conţinut aeric;
- calcificări sugerând calculi renali, ureterali, vezicali sau prostatici, mioame calcificate, calculi biliari etc.

Urografia intravenoasă

Permite un studiu complet al aparatului urinar, morfologic şi funcţional, oferind în condiţii patologice:
- imagini de stază care se traduc prin dilatări pielo-uretero-caliceale;
- imagini de deformare (întinderi ale calicelor, ureterelor sau vezicii urinare);
- imagini de substracţie (amputări, lacune);
- imagini de adiţie (caverne şi diverticuli);
- rinichi mut urografic (ocluzie arterială, aplazia renală, obstrucţia căilor urinare) (12, 22, 98).

Tomografia computerizată (CT)

Permite o explorare bună a retroperitoneului, a rinichiului mut urografic, a neoplasmului renal, tumorilor testiculare, a glandelor suprarenale şi a organelor micului bazin etc. (22).

18.1.3.6. Puncţia fundului de sac Douglas (culdocenteza)

Poate fi utilă în stabilirea prezenţei de sânge sau lichid liber în cavitatea abdominală (12).

18.1.3.7. Laparoscopia

Este o metodă utilă în primul rând în aprecierea durerii de origine pelvină, dar este în acelaşi timp un mijloc terapeutic. Chiar şi cu această metodă, originea durerii pelvine rămâne neelucidată, 30% dintre pacientele cărora li s-a practicat laparoscopie diagnostică având micul bazin normal (12).

18.2. Aspecte clinice

18.2.1. Durerea reno-urinară

Durerea reno-urinară (nefrogenă), întâlnită în afecţiuni ale aparatului urinar, se poate manifesta sub mai multe aspecte clinice: durerea reno-ureterală, durerea hipogastrică de origine vezicală, durerea pelviperineală de origine urinară, durerea uretrală, durerea funiculo-scrotală de origine urinară (26, 27).

18.2.1.1. Durerea reno-ureterală

Parenchimul renal nefiind dureros, durerea apare în situaţiile în care se produce distensia bazinetului renal sau în afecţiunile care determină tumefierea parenchimului renal sau distensia capsulei renale. Durerea de origine renală este frecvent localizată în unghiul costo-vertebral.

Bolnavii cu patologie renală manifestă clinic prin durere adoptă poziţii antalgice, spre deosebire de bolnavii cu patologie intraperitoneală care în general evită mişcarea sau schimbarea poziţiei. Durerea renală produsă prin distensia bazinetului este colicativă, intermitentă, fără a se remite complet între colici, în timp ce durerea produsă prin distensia capsulei este continuă şi surdă (9, 29, 67, 82).

Durerea ureterală este de obicei acută şi este rezultatul distensiei ureterale (datorată obstrucţiei), hiperperistaltismului ureteral şi probabil al spasmului muşchiului neted al ureterului. Distensia poate cauza o durere surdă, constantă, în timp ce spasmul produce durere colicativă (9, 82).

Sediul durerii poate sugera uneori localizarea obstrucţiei.

- Durerea proiectată în scrot, respectiv labie la femei sugerează obstrucţie ureterală superioară.
- Durerea din cadranul abdominal inferior, care poate fi confundată cu durerea apendiculară (în obstrucţia ureterală dreaptă) sau cu diverticulita Meckel (în obstrucţia ureterală stângă), poate sugera obstrucţie ureterală mijlocie, ileo-pelvină.

Obstrucţia ureterală inferioară poate cauza inflamaţia orificiului vezico-ureteral, putând fi asociată cu simptome de iritabilitate vezicală : polachiurie, tenesme vezicale etc. (68, 82).

Durerea reno-ureterală îmbracă două aspecte : colica renală (reno-ureterală sau nefretică) şi durerea renală necolicativă.

18.2.1.1.1. Colica nefretică

Este un sindrom dureros frecvent, riscul unui individ de a dezvolta o colică nefretică în cursul vieţii fiind estimat între 1-10%. Se defineşte ca un paroxism dureros lancinant cu sediu de obicei lombar şi iradiere antero-inferioară spre fosa iliacă ipsilaterală şi organele genitale externe. Evoluţia este ondulantă, cu paroxisme dureroase şi perioade de acalmie, fără dispariţia totală a durerii între crize. Reprezintă o urgenţă nefrologică şi urologică (27, 57, 68).

Substratul fiziopatologic

Este reprezentat de distensia bazinetului renal prin creşterea bruscă a presiunii intraluminale în bazinet şi ureter, înaintea unui obstacol apărut în scurgerea urinei. Creşterea bruscă a presiunii în sistemul colector situat deasupra obstrucţiei depăşeşte la un moment dat presiunea efectivă de filtrare şi astfel producerea urinei este sistată la nivelul rinichiului afectat.

Concomitent, se suprapune şi spasmul musculaturii netede ureterale, închizându-se astfel un cerc vicios prin care obstacolul creşte presiunea intraluminală, iar aceasta, la rândul ei, agravează obstrucţia.

Obstacolul este de obicei organic, intrinsec, cel mai frecvent un calcul, dar poate fi determinat şi de alte cauze : cheaguri de sânge, fragmente de ţesut necrozat (papilă necrozată), dopuri de puroi, material rezultat din deterjarea unei caverne tuberculoase în căile excretoare, eliminarea conţinutului parazitar al unui chist hidatic (eliminarea unui material asemănător cu „strugurii") etc. Distensia acută a bazinetului renal datorată obstrucţiei ureterale (calculi, cheaguri) determină o durere severă ; în polichistoza renală, durerea intermitentă este datorată hematuriei cu cheaguri de sânge.

Scanned with OKEN Scanner

Mai rar cauza obstrucţiei ureterale organice este extrinsecă, prin compresii de vecinătate : fibroză retroperitoneală, tumori pelvine etc. ; fibroza retroperitoneală idiopatică sau secundară poate progresa şi cauza obstrucţie ureterală bilaterală şi insuficienţă renală acută.

Ligatura accidentală a ureterului în timpul intervenţiilor ginecologice şi rezecţia endoscopică a meatului ureteral sunt cauze iatrogene posibile.

În sindromul de durere abdominală episodică de origine urologică („criza Dietl"), obstrucţia localizată la nivelul joncţiunii pielo-ureterale este cauzată de presiunea exercitată de o arteră aberantă ; în timpul crizei apare o hidronefroză intermitentă, care se confirmă ecografic, diagnosticul fiind confirmat chirurgical o dată cu corectarea acestei anomalii.

Mai rar se admite că obstacolul poate fi funcţional datorat spasmului ureteral sau malformaţiilor cauzatoare de stază urinară (6, 16, 27, 47, 57, 60, 67, 68, 72, 102).

Caracteristici clinice

Circumstanţele de apariţie

Debutul durerii este brusc, uneori precedat de simptome vezicale (polachiurie). Colica poate să apară în timpul activităţii obişnuite ; uneori sunt semnalaţi factori declanşatori (mersul cu vehicule tradiţionale sau autovehicule cu suspensie proastă, pe terenuri denivelate, efortul fizic, exerciţiul fizic etc.) ; alteori colica apare în lipsa unei cauze aparente (27, 57).

Localizarea durerii

La debut, durerea este localizată de obicei la nivel lombar unilateral, rareori într-unul din flancurile abdominale. O dată cu migrarea calculului, durerea se localizează cel mai frecvent în flancurile abdominale.

De regulă, colica renală este unilaterală, rareori bilaterală (fibroza retroperitoneală cu obstrucţia ureterală bilaterală) ; prin difuziunea medulară a impulsurilor dureroase urmată de transmiterea acestora prin nervii abdominali şi genito-crurali în ambele părţi există posibilitatea manifestării bilaterale a colicii nefritice.

Colica renală cu debut în unul din flancurile abdominale este datorată cel mai des calculilor ureterali, putând fi cauzaţi şi de prezenţa unui hematom subcapsular prin ruperea unui chist la suprafaţa rinichiului ; a fost descrisă durerea de flanc abdominal (asociată infecţiei urinare) prin metastază ureterală într-un caz de carcinom de sân.

Ca şi cauză rară de durere în flanc a fost descrisă şi amiloidoza ureterală, asociind hematurie macroscopică, hidronefroză şi margini neregulate la ureteropielografie, examenul histologic efectuat după nefroureterectomie confirmând o amiloidoză ureterală primară (6, 16, 17, 27, 42, 57, 60, 65).

Intensitatea durerii

Colica nefritică este o durere accentuată, de intensitate mare, profundă şi paroxistică, motiv pentru care bolnavul este neliniştit şi agitat, în căutarea poziţiei antalgice celei mai convenabile. Durerea este percepută diferit de la pacient la pacient şi descrisă variat : arsură, sfâşiere, ruptură etc. (27, 57).

Iradierea durerii

În mod obişnuit, durerea iradiază în abdomenul anterior, hipocondru, fosa iliacă şi regiunea inghinală de aceeaşi parte şi pe partea anterioară a coapsei. Iradierea la nivelul organelor genitale (testicule sau labiile mari), scrot şi perineu nu este neobişnuită, uneori durerea iradiind în regiunea lombară opusă (16, 27, 57, 67).

Scanned with OKEN Scanner

Circumstanţe de accentuare a durerii

Durerea din colica renală se accentuează la palparea şi percuţia regiunii lombare, tuse, strănut şi efort fizic de orice natură (27).

Fenomene de însoţire

Marea majoritate fac parte din tabloul clinic al colicii nefritice, iar unele sugerează apariţia unor complicaţii. O parte importantă a fenomenelor însoţitoare e datorată prezenţei conexiunilor segmentelor medulare D10-D12 şi L1-L2, care asigură inervaţia rinichilor cu nervii vagi (reacţii vagale: tahipnee, bradicardie, vărsături), şi interferenţelor nervoase de la nivelul ganglionilor celiac, mezenteric superior, inferior şi lomboaortici prin nervii splanhnici (meteorism, pareză intestinală, oprirea tranzitorie a tranzitului intestinal) (27, 68).

Simptomatologia digestivă este destul de frecvent întâlnită şi constă din: greţuri, vărsături, alteori pareză intestinală, meteorism abdominal, oprirea tranzitului intestinal cu sindrom pseudoocluziv, manifestări de iritaţie retroperitoneală. Când durerea lombară este însoţită de manifestări clinice pseudoocluzive, urmărirea aspectului urinei este importantă pentru diagnosticul diferenţial. Apărarea sau hiperestezia abdominală deseori prezente în cazurile severe trebuie corect interpretate (27, 57, 68).

Simptomatologia cardiovasculară este în general minoră. Valorile tensiunii arteriale şi frecvenţa pulsului sunt de obicei nemodificate. În cazul unei reacţii vagale importante se poate constata bradicardie, iar în caz de febră, tahicardie. Asocierea în caz de febră a hipotensiunii sugerează urosepsisul (27, 57, 68).

Reacţia febrilă. Prezenţa unei reacţii febrile discrete (subfebrilitate în general) este posibilă şi într-o colică renală obişnuită, în absenţa infecţiei. Febra se poate datora hidronefrozei suprainfectate şi retenţiei urinei septice în caz de pielonefrită (27, 57).

Simptomatologia neuropsihică. Pacientul cu colică reno-ureterală este neliniştit şi anxios; în căutarea unei poziţii antalgice, pe care nu o găseşte, bolnavul cu colică este permanent agitat (27, 57, 68).

Tulburările de micţiune, diureză şi semne urinare. Mai frecvent, bolnavul prezintă polachiurie, uneori tulburările de micţiune precedând colica; urinele pot fi hipercrome, franc hematurice sau tulburi.

În aprecierea durerii acute lombare sau din flancurile abdominale evaluarea hematuriei se face de rutină, însă absenţa hematuriei nu exclude diagnosticul de colică renală şi nici de litiază ureterală.

Colica poate fi urmată de hematurie macroscopică şi microscopică cauzată de un calcul care a migrat din bazinet în ureter. Migrarea unui calcul de-a lungul ureterului este cauza cea mai frecventă a colicii şi obstrucţiei. În obstrucţia permanentă apare hidronefroza, iar dacă aceasta este completă, urina devine limpede datorită excluderii rinichiului afectat.

Asocierea colicii renale cu hematurie şi histurie la un bolnav diabetic sau mare consumator de analgetice poate sugera necroza papilară, care poate fi confirmată prin evidenţierea în urină a papilei necrozate.

În condiţiile în care obstacolul ureteral se instalează pe rinichi unic (congenital, funcţional sau chirurgical), apare oligurie până la anurie (16, 17, 68).

Durata crizei

Durata crizei este variabilă, poate recidiva după perioade variabile de diminuare parţială (mai frecvent) sau totală (mai rar). Caracterul intermitent prelungeşte durata obişnuită a colicii renale, care este de ore sau zile. În situaţii extreme se realizează aşa-numita stare de „rău nefritic" (27, 57).

Circumstanţele de remisie a durerii

Colica renală se remite sau scade în intensitate în anumite circumstanţe: repaus, aplicare locală de căldură, în urma tratamentului, în primul rând antialgic, după spasmolitice sau numai după opiacee, o dată ce calculul ajunge în vezica urinară sau este eliminat, bolnavul devenind asimptomatic (27, 67).

Examenul obiectiv

Palparea rinichiului este metoda principală de evaluare fizică a durerii colicative, palparea putând confirma prezenţa durerii lombare, a nefromegaliei, nefroptozei sau a unui rinichi mobil; trebuie să fie blândă, pentru a nu exacerba excesiv durerea.

Examenul abdomenului poate evidenţia un anumit grad de distensie abdominală, vizibilă la inspecţie, confirmată la percuţie de prezenţa zgomotelor timpanice şi auscultatoric de reducerea zgomotelor intestinale; palparea poate evidenţia zone dureroase situate în flancurile abdominale şi/sau puncte ureterale (superior şi mijlociu) dureroase.

Percuţia regiunii lombare (manevra Giordano) trebuie efectuată cu blândeţe, deoarece poate determina ruptura structurilor aflate sub tensiune datorită distensiei pielice; există autori care interzic efectuarea acestei manevre în criză.

Examenul clinic obiectiv poate confirma de asemenea prezenţa febrei sugestivă pentru supraadăugarea infecţiei urinare, colica renală febrilă fiind din această cauză o urgenţă urologică, necesitând spitalizare; prezenţa hipertermiei asociind livedo şi hipotensiune arterială sugerează starea de şoc (42, 57, 68).

Examinările paraclinice

Examinările paraclinice de primă intenţie au ca scop: confirmarea unui obstacol urinar, evaluarea consecinţelor obstacolului şi a funcţiei renale şi definirea indicaţiilor terapeutice medicale sau chirurgicale.

Examinări biologice:

- Examenul sumar de urină poate evidenţia semne urinare sugestive pentru originea reno-urinară a durerii:
  - hematuria microscopică este de obicei prezentă în litiaza migratorie, hematiile fiind normal colorate, sugerând originea lor din căile excretoare; deosebirea dintre hematuria litiazică, neoplazică sau din cadrul tuberculozei reno-urinare este dificilă;
  - leucocituria, respectiv piuria sunt de obicei prezente; în litiaza neinfectată leucocituria este moderată, dar creşte în caz de infecţie supraadăugată.
- Determinarea ureei sanguine şi creatininei serice sunt necesare pentru evaluarea funcţiei renale şi obligatorii înaintea efectuării investigaţiilor radiologice cu substanţe de contrast.

Examinări imagistice:

- Examenul ecografic se efectuează în urgenţă pentru a evidenţia sediul şi natura obstacolului (cel mai frecvent litiaza) şi distensia căilor urinare cu stază în amonte de obstacol; dilataţiile căilor urinare pot fi absente la examenul ecografic efectuat în primele ore de la debutul colicii.
- Radiografia reno-vezicală simplă (RRVS) poate evidenţia formaţiuni radioopace în aria de proiecţie a aparatului urinar (sugestive pentru litiază calcică); RRVS nu evidenţiază însă prezenţa calculilor radiotransparenţi, dar deoarece majoritatea calculilor sunt radioopaci, RRVS rămâne o metodă adecvată pentru evidenţierea marii majorităţi a calculilor renali.

Scanned with OKEN Scanner

Scintigrafia reno-urinară izotopică poate fi utilizată la nevoie (57, 68, 106).

Examinările de intenţia a doua au ca scop precizarea naturii unui obstacol neidentificat prin ecografie sau RRVS, căutarea unei anomalii anatomice sau metabolice susceptibile a favoriza apariţia litiazei pentru a preveni recidiva şi evaluarea sechelelor funcţionale renale ale obstrucţiei.

- Urografia intravenoasă (UIV) efectuată după calmarea durerii şi evaluarea funcţiei renale reuşeşte să confirme litiaza în marea majoritate a cazurilor, inclusiv a calculilor radio-transparenţi, oferind şi informaţii asupra funcţiei renale şi a repercusiunilor obstrucţiei.
- Examenul CT va fi efectuat pentru evaluarea unor formaţiuni tumorale intrinseci sau extrinseci aparatului reno-urinar cauzatoare de colică reno-ureterală.
- Uretero-pielografia ascendentă este utilă pentru delimitarea precisă a unei leziuni obstructive, studiul unui rinichi nefuncţional (mut urografic) şi uneori poate contribui la îndepărtarea obstrucţiei.
- Scintigrafia renală şi nefrograma izotopică sunt indicate în rinichiul mut urografic sau în caz de alergie la substanţe iodate (57, 68, 98, 106).

Diagnostic pozitiv

Precizarea apartenenţei durerii de aparatul reno-urinar este primul obiectiv, realizat pe baza caracterelor clinice ale durerii, a evidenţierii obstrucţiei şi/sau a stazei urinare deasupra obstacolului (pe baza investigaţiilor de primă intenţie). Cauza care a generat durerea, respectiv obstrucţia se stabileşte pe baza examinărilor efectuate în etapa a doua (57, 68).

Forme clinice particulare, complicaţii

Colica nefritică hiperalgică

- Este o formă particulară, de severitate crescută, în care durerile sunt foarte intense, exagerate de agitaţia şi stresul asociat, simptomele nefiind proporţionale cu mărimea obstacolului ; în situaţii extreme se înregistrează aşa-numita stare de „rău nefritic".
- Antiinflamatoarele nesteroidiene, eficace în tratamentul colicii obişnuite, nu sunt eficiente în acest caz ; o situaţie specială apare atunci când antialgicele şi antiinflamatoarele sunt contraindicate.

În aceste cazuri se indică de obicei drenajul urinar prin ridicarea obstacolului (57).

Colica nefritică febrilă

- Apariţia febrei în timpul colicii renale, asociind şi alte semne clinice şi biologice de infecţie urinară, sugerează prezenţa infecţiei deasupra obstacolului, în absenţa infecţiei înregistrându-se uneori doar o reacţie febrilă discretă.
- Colica nefritică febrilă reprezintă o urgenţă urologică în care se impune instituirea unui tratament antimicrobian adecvat şi drenajul de urgenţă a urinei.
- Asocierea febrei, tahicardiei şi scăderea valorilor tensiunii arteriale sugerează urosepsisul (57, 68).

Colica nefritică anurică

- Poate fi determinată de obstrucţia completă a ambelor uretere (mai rar) sau mai frecvent a unui ureter pe rinichi unic morfologic sau funcţional.
- Evoluează cu insuficienţă renală acută, cu toate consecinţele acesteia.
- Colica renală anurică prin litiază este mai frecventă la pacienţii cu litiază de origine metabolică, urică, oxalică, cistinică etc. (57, 93, 94).

Situaţii particulare legate de teren

Colica renală în timpul sarcinii

- Atonia ureterală datorată impregnării hormonale facilitează în general eliminarea spontană a calculilor.
- O situaţie particulară este colica nefritică hiperalgică ce nu cedează la tratamentul permis în cursul sarcinii.
- Colica nefritică acompaniată de infecţie şi persistenţa unui calcul obstructiv de talie mare ridică deseori probleme în momentul în care se impune dezobstrucţia tractului urinar.
- Declanşarea unei colici nefritice la o pacientă cu litiază coraliformă asociată de obicei unei infecţii cu Proteus mirabilis sau alţi germeni ureazo-secretori ridică probleme, la fel ca şi prezenţa unei bacteriurii cu germeni multirezistenţi existentă de la debutul sarcinii şi frecvent responsabilă de apariţia unei nefrite interstiţiale recurente (57, 94).

Colica renală la pacienţii anticoagulaţi

- Tratamentul anticoagulant poate reprezenta el însuşi un factor agravant al colicii nefritice.
- Asocierea unei hematurii importante, posibilă în aceste cazuri, poate complica şi completa obstacolul litiazic prin cheaguri de sânge, iar drenajul chirurgical este riscant sau contraindicat (57).

Colica renală la pacienţii cu insuficienţă renală

- La pacienţii cu insuficienţă renală este foarte important a fi cunoscuţi parametrii biologici dinaintea declanşării colicii renale, lucru care în multe situaţii nu este realizabil.
- Există o patologie renală bogată care este acompaniată deseori de insuficienţă renală şi colică nefritică:
  - prin cheaguri: nefropatia cu IgA (boala Berger), polichistoza renală etc.,
  - prin obstacol litiazic: nefrocalcinoza, nefropatia urică, boala Cacchi-Rici etc.,
  - prin eliminarea papilei necrozate la bolnavii diabetici, consumatori de AINS etc.
- La bolnavii hipertensivi, cu nefroangioscleroză, este important să recunoaştem apariţia unei embolii a arterelor renale sau a unei disecţii de aortă cu sau fără interesarea arterelor renale; examenul Doppler este de mare importanţă în aceste situaţii.
- Un alt aspect important este legat de agravarea rapidă a unei insuficienţe renale preexistente o dată cu suprapunerea unei obstrucţii a tractului urinar la un pacient cu rezerve funcţionale reduse; în toate aceste cazuri se impune dezobstrucţia sau drenajul uneori paliativ, paralel cu corecţia insuficienţei renale funcţionale şi a tulburărilor cronice asociate sau care pot să apară o dată cu ridicarea obstacolului (57).

Colica nefretică la pacienţi cu uropatii preexistente

- Cazul cel mai obişnuit este cel al pacienţilor cu sindrom de joncţiune congenital; obstrucţia apare în acest caz pe fondul unei suferinţe parenchimatoase cronice, iar în situaţia în care boala nu este cunoscută înaintea episodului colicativ, diagnosticul diferenţial dintre o hidronefroză congenitală complicată cu o litiază sau o hidronefroză consecutivă unui calcul inclavat în joncţiunea pielo-ureterală este dificil chiar prin urografie intravenoasă.
- Prezenţa unei colici nefritice ridică probleme şi în cazul pacienţilor recent operaţi; în aceste situaţii se ridică suspiciunea unei cicatrice sau retracţii datorate fenomenelor inflamatorii antrenate de extravazarea urinei (57, 85, 92, 93).

18.2.1.1.2. Durerea renală necolicativă

Cunoscută şi sub denumirea de nefralgie, este o formă a durerii reno-ureterale având sediu lombar, cu limite mai imprecise, de intensitate mai redusă comparativ cu colica reno-ureterală şi fără caracter paroxistic ; este prezentă într-o gamă largă de afecţiuni nefro-urologice (27, 68).

Substratul fiziopatologic

Durerea este indusă de distensia capsulei renale, având ca substrat :

- procese inflamatorii : glomerulare (glomerulonefrită acută, sindrom nefrotic), interstiţiale sau tubulo-interstiţiale (nefrita interstiţială acută hematogenă, tuberculoza renală, pielonefrita xantogranulomatoasă) ;
- nefropatii vasculare : procese obstructive vasculare (tromboza venei renale, tromboza şi embolia arteriolară), nefropatia gravidică primară ;
- procese mixte, inflamatoare (cu edem intrarenal) şi obstructive vasculare (reacţia de respingere acută a rinichiului transplantat) ;
- procese compresive mecanice : distensii limitate ale calicelor renale (chisturi renale solitare), distensii limitate ale bazinetului renal (chisturi renale compresive, neoplasm compresiv, ruptura unui chist hidatic) ;
- colecţii subcapsulare : hematomul, abcesul şi flegmonul perirenal ;
- boli renale chistice : polichistoza renală, chisturi renale solitare ;
- anomalii congenitale sau dobândite : refluxul vezico-ureteral, nefroptoza, sindromul de venă ovariană ;
- calculi renali ficşi : litiaza coraliformă, calculi nemigratori ;
- obstrucţii „cronice" ale aparatului urinar : retenţia cronică de urină, hidronefroza veche ;
- cauze extrinseci, de vecinătate : hematomul peritoneal ;
- tumori reno-urinare, traumatismele renale, cauze iatrogene (27, 54, 56, 67-69, 94, 95, 105, 106).

Caracteristici clinice

- Durerea renală necolicativă este o durere surdă, percepută deseori ca o greutate, senzaţie de apăsare sau disconfort ; nu este influenţată de repaus sau de mişcările coloanei vertebrale şi este în general continuă, doar uneori intermitentă.
- Sediul durerii este lombar, cu maxim de intensitate în unghiul costo-vertebral sau costo-muscular ; durerea datorată rupturii unui chist renal este de obicei localizată, bolnavii putând indica frecvent locul durerii cu vârful degetului.
- Intensitatea durerii este variabilă, mică sau moderată, mai redusă comparativ cu durerea colicativă ; în pielonefrita acută durerea este „mai vie" şi însoţită de acuze urinare.
- De obicei durerea iradiază anterior şi descendent spre vezica urinară şi organele genitale, element util pentru diagnostic ; iradierea înaltă cu apariţie în timpul micţiunii este sugestivă pentru RVU.
- Se accentuează la efort, durerea accentuată de ortostatism sugerând nefroptoza sau sindromul de venă ovariană ; durerea generată de formarea chisturilor în evoluţia polichistozei renale este percepută ca un disconfort accentuat de ortostatism şi mers.
- Durata este variabilă, mai frecvent continuă, uneori cu diminuarea sau chiar dispariţia intermitentă a durerii.
- Modificarea posturii şi accentuarea lordozei lombare poate apărea în cursul polichistozei renale datorită chisturilor mari, adesea asimetrice, care pot fi cauză de durere lombară datorată modificărilor degenerative ale coloanei lombare.

Scanned with OKEN Scanner

- Durerea se ameliorează sau dispare în urma tratamentului prin scăderea edemului şi inflamaţiei, cu reducerea distensiei capsulei renale; micţiunea poate atenua durerea prin reducerea distensiei bazinetale, atenuarea durerii în clinostatism sugerând nefroptoza sau sindromul de venă ovariană (6, 27, 56, 67, 69, 85, 106).

18.2.1.1.3. Diagnosticul diferenţial al durerii reno-ureterale

Durerea lombară acută sau cronică, colicativă sau necolicativă, trebuie diferenţiată de alte afecţiuni care se manifestă cu durere lombo-abdominală.

Durerea de origine vertebrală

- Durerea de origine vertebrală cu sau fără compresiune nervoasă radiculară poate fi prezentă în foarte multe afecţiuni interesând planul dorsal musculo-scheletal: discartroza cu lumbago cronic sau lombosciatica hiperalgică, hernia de disc lombară, spondilita anchilozantă, tuberculoza vertebrală, procese neoplazice, compresii nervoase radiculare de alte cauze, durerea musculară sacro-spinală etc.
- În aceste afecţiuni percuţia coloanei vertebrale lombare şi manevrele de elongaţie ale sciaticului accentuează durerea iradiată posterior, iar durerea musculară sacrospinală se accentuează după efort, extensia bruscă a coloanei vertebrale şi la frig.
- Examenul urinei nu evidenţiază (de regulă) în aceste afecţiuni hematurie, iar examenul ultrasonografic nu pune în evidenţă dilataţii ale căilor excretoare renale (16, 27, 47, 68).

Durerea diafragmatică şi pleuro-diafragmatică

- Este o durere cauzată de afecţiuni pleuro-pulmonare şi diafragmatice: pneumonia bazală, pleurezii, pleurite fibroase, pneumotoracele, infarctul pulmonar, pleurodinia etc.
- În aceste afecţiuni durerea se intensifică la inspir profund, este însoţită de tuse, uneori se ameliorează în decubit lateral pe partea afectată, nu asociază hematurie, iar examenul ecografic renal este normal (16, 27, 67).

Durerea abdominală viscerală

Durerea din o serie de afecţiuni ale organelor abdominale poate ridica mari probleme de diagnostic diferenţial cu durerea renală.

Colica biliară

- Poate ridica probleme de diagnostic diferenţial cu colica renală dreaptă în cazuri cu debut atipic sau iradiere lombară.
- Durerea din colica biliară are însă sediul maxim în hipocondrul drept, iradiază interscapulo-vertebral şi în umărul drept, de obicei este prezent un sindrom dispeptic sugestiv, iar manevra Murphy este pozitivă.
- Examenul ecografic evidenţiază în cele mai multe situaţii prezenţa litiazei biliare veziculare (mai dificil în timpul colicii), iar la nivelul aparatului reno-urinar nu se constată modificări sugestive pentru colica reno-ureterală.

Durerea gastro-duodenală

- Poate ridica probleme de diagnostic diferenţial cu durerea reno-ureterală, mai ales în caz de ulcer perforat.
- Durerea de origine gastrică are sediu în epigastru, este ritmată de obicei de alimentaţie şi se calmează uneori la alimente şi antisecretorii gastrice.

- Perforaţia ulceroasă caracterizată prin durere violentă epigastrică asociază semnele peritonitei, ale unei hemoragii digestive superioare, iar examenul radiologic al abdomenului pune în evidenţă de obicei semnele pneumoperitoneului.

Durerea de origine pancreatică

- În special durerea din cursul pancreatitei acute poate ridica probleme de diagnostic diferenţial cu durerea reno-urinară.
- Durerea pancreatică este însă, în mod clasic, o durere „în bară", localizată în etajul superior abdominal, cu iradiere în spate şi exacerbare nocturnă, iar în cazul pancreatitei acute asociază semne biologice (sanguine şi urinare) caracteristice.

Colica apendiculară

- Majoritatea bolnavilor cu durere localizată în cadranul abdominal inferior drept pot mima o apendicită acută, durerea de fosă iliacă dreaptă fiind uneori şi de cauză reno-ureterală.
- Durerea apendiculară localizată în fosa iliacă dreaptă este însă accentuată de mers, este însoţită de hiperestezie abdominală (semne de iritaţie peritoneală) ; în cazul unei apendicite acute se asociază de obicei leucocitoză, hematuria este absentă, iar examenul ecografic, în lipsa unor modificări sugestive pentru afectarea aparatului urinar, susţine diagnosticul.

Alte sindroame dureroase viscero-abdominale

- Durerea abdominală poate fi prezentă şi în caz de ocluzie intestinală, infarct mezenteric, diverticulită Meckel etc.
- Aceste sindroame dureroase nu sunt însoţite de regulă de hematurie şi nici de semne ecografice şi/sau radiologice sugestive pentru distensia căilor urinare sau litiază reno-urinară.

În contrast cu cauzele de durere abdominală însoţite de iritaţie peritoneală în care bolnavul este nemişcat, imobilizat, în colica renală bolnavul este agitat, neliniştit, în continuă schimbare a poziţiei, în căutarea unei poziţii antalgice pe care nu o găseşte (16, 27, 48, 68).

Alte sindroame dureroase abdominale:

- O serie de alte afecţiuni, destul de rare (porfiria acută intermitentă, febra familială mediteraneană, colica saturnină), pot simula durerea renală.
- Porfiria acută intermitentă se manifestă cu dureri abdominale difuze şi asociază urine hipercrome, de culoare roşie-bordo, iar febra familială mediteraneană se manifestă periodic.
- Saturnismul cronic poate evolua cu durere colicativă, dar anamneza edificatoare pentru expunerea profesională la Pb, prezenţa lizereului gingival şi asocierea caracteristică a nevritei radiale tranşează diagnosticul diferenţial.

Durerea de plan dorsal şi abdominală severă, fără iradiere specifică, este destul de frecvent întâlnită şi în caz de fibroză retroperitoneală înaintea cointeresării severe a aparatului urinar; pentru confirmarea bolii (destul de rară) sunt necesare investigaţii suplimentare: examen CT, RMN şi biopsie (27, 47).

Diagnosticul diferenţial al durerii renale necolicative (nefralgia) se adresează tuturor sindroamelor dureroase abdominale. În diagnosticul diferenţial al durerii nefro-urinare (colicativă sau necolicativă) prezintă importanţă maximă triada diagnostică: ecografie, sumar de urină şi RRVS, care au o mare valoare orientativă (68).

18.2.1.2. Durerea hipogastrică de origine vezicală

Durerea hipogastrică de origine vezicală sau cistalgia este un simptom frecvent întâlnit în afecţiunile vezicale, caracterizat prin localizare suprapubiană cu iradiere frecventă spre meatul urinar sau gland şi accentuare micţională terminală (27, 29, 68, 82, 109).

18.2.1.2.1. Cauze

Cauzele durerii de origine vezicală sunt reprezentate de:

- cistitele bacteriene acute nespecifice,
- litiaza vezicală (cistita litiazică),
- cistita tuberculoasă (specifică),
- tumorile vezicale maligne, primare sau secundare (cistita neoplazică),
- retenţia acută sau cronică de urină,
- cistita cronică „abacteriană”,
- cistopatia endocrină,
- cistita interstiţială cronică,
- cistita eozinofilică (16, 27, 29, 68, 103).

18.2.1.2.2. Caracteristici

- Cistalgia poate fi percepută variabil: tipic, durerea este surdă şi continuă, ce poate fi resimţită ca o senzaţie de greutate retropubiană, iar în extreme ca o durere severă, agonizantă (colica hipogastrică) sau doar sub forma unui disconfort minim.
- Durerea hipogastrică (cistalgia) este însoţită de tulburări de micţiune (arsuri micţionale, micţiuni dureroase, polachiurie şi/sau tenesme vezicale), durerea suprapubiană fără legătură cu actul micţional fiind rareori de origine vezicală.
- Caracterul durerii hipogastrice variază în funcţie de cauză; în tabelul 1 este redată relaţia dintre actul micţional, caracterul şi iradierea durerii în funcţie de cauza acesteia (9, 16, 23, 27, 29, 82).

Tabelul 1. *Caracteristici ale durerii de origine vezicală*

Micţiuni frecvente şi dureroase cu caracter de arsură cu iradiere în uretra distală, fără ameliorare postmicţională	Cistita acută
Cistalgie permanentă cu apariţie diurnă	Cistita acută, cistita interstiţială Cistopatia endocrină
Cistalgie permanentă cu apariţia diurnă şi nocturnă şi capacitate vezicală redusă	Cistita tuberculoasă Tumori vezicale maligne
Cistalgie severă („agonizantă”) sub formă de colică hipogastrică, cu iradiere uretro-perineală şi asociind tenesme vezicale persistente	Retenţia acută de urină (cu distensie bruscă)
Cistalgie cu debut după efort, exacerbată de efort şi mers pe terenuri accidentate, iradiată în gland, cu sediu variabil şi jet brusc întrerupt care se reia după modificarea poziţiei	Cistita litiazică
Durere în general de intensitate redusă (în ciuda distensiei vezicale semnificative), percepută uneori ca un disconfort minim	Retenţia cronică de urină datorată obstrucţiei colului vezical sau vezicii neurogene

Scanned with OKEN Scanner

Examenul clinic complet este urmat de examinările imagistice pentru a stabili cauza şi un diagnostic cât mai corect.

Diagnosticul diferenţial va trece în revistă cauzele de durere abdominală joasă (vezi durerea reno-ureterală şi durerea pelvină), inclusiv cauze rare ca: osteita pubiană (când evoluează cu durere suprapubiană, exacerbată de efort, mers, alergare) şi splina „hoinară" (manifestată prin durere abdominală inferioară, de intensitate mare, asociată unei mase palpabile la nivelul hipogastrului şi care la CT şi intervenţia laparoscopică s-a dovedit a fi splină) (2, 41, 68).

18.2.1.3. Durerea uretrală

Este o durere continuă sau intermitentă sub formă de arsură, de intensitate mare, accentuată de actul micţional şi palparea uretrei anterioare.

18.2.1.3.1. Cauze

Cauzelele durerii uretrale sunt reprezentate de:

- uretritele acute sau cronice, gonococice sau negonococice, specifice sau nespecifice;
- stricturile uretrei, congenitale sau câştigate;
- tumorile uretrale;
- supuraţiile periuretrale (periuretritele nespecifice, cangrena Fournier);
- diverticulii uretrali, valvele uretrale;
- pasajul calculilor mici prin uretră;
- cauze iatrogene: după administrarea de alprostadil intrauretral etc. (19-21, 27, 67, 73).

18.2.1.3.2. Fenomenele de însoţire

Mai frecvent, durerea uretrală este însoţită de:

- polachiurie, caracteristică infecţiilor urinare;
- disurie, caracteristică stricturilor uretrale;
- uretroragie, caracteristică tumorilor;
- secreţii uretrale purulente, sugestive pentru uretritele bacteriene;
- secreţii uretrale limpezi, sugestive pentru uretritele virale;
- hematurie, care însoţeşte frecvent eliminarea calculilor.

Pasajul calculilor mici prin uretră produce durere acută şi persistentă mai multe ore după eliminarea calculilor. La 90% dintre pacienţii cărora li s-a administrat alprostadil intrauretral apare durere uretrală şi urogenitală (16, 27, 67, 91).

18.2.2. Durerea funiculo-scrotală

Este o durere acută sau cronică de intensitate mare, localizată la nivelul scrotului, cu iradiere inghinală ipsilaterală de la nivelul testiculului şi epididimului de-a lungul cordonului spermatic în abdomenul inferior, de obicei în hipogastru şi uneori în regiunea costo-vertebrală.

Durerea abdominală inferioară poate fi uneori foarte intensă, aşa încât se poate „trece" peste originea ei funiculo-scrotală, durerea putând fi interpretată greşit ca având altă origine.

Scanned with OKEN Scanner

18.2.2.1. Cauze

Cauzele durerii funiculo-scrotale sunt reprezentate de:

- procese inflamatorii: orhiepididimita acută, epididimita acută, funiculita acută;
- traumatisme funiculare sau scrotale;
- torsiunea testiculară sau a unei hidatide testiculare;
- torsiunea cordonului spermatic;
- dilataţii venoase: varicocel primitiv sau simptomatic;
- microchistoza epididimară;
- alte cauze: hidrocelul, anomalii renale, afecţiuni retroperitoneale sau ale canalului inghinal.

Durerea acută funiculo-scrotală apare în traumatisme, torsiunea testiculară sau a unei anexe a acestuia, orhiepididimită, torsiunea cordonului spermatic. În torsiunea testiculară, simptomatologia de debut poate fi dominată de dureri abdominale şi greţuri, durerea testiculară instalându-se ulterior. Torsiunea cordonului spermatic, cauză mai rară de durere funiculo-scrotală, are o evoluţie severă care impune intervenţia chirurgicală de urgenţă.

Durerea funiculo-scrotală cronică este produsă de varicocel, hidrocel, afecţiuni renale sau retroperitoneale şi ale canalului inghinal; după tratamentul eficace a unei epididimite sau orhiepididimite durerea poate persista uneori luni de zile. Durerea produsă de varicocel sau hidrocel este în general o durere surdă care nu iradiază.

Anomaliile renale, structurile retroperitoneale şi afecţiunile canalului inghinal pot da dureri iradiate în testicul şi/sau scrot (27, 68, 82, 83).

18.2.2.2. Caracteristici

- Durerea funiculo-scrotală se accentuează la palpare şi tracţiunea cordonului spermatic.
- În cazul varicocelului sau hidrocelului durerea este condiţionată de efort (apare la efort).
- Se reduce în general la suspensia scrotului; în torsiunea cordonului spermatic nu diminuează la ridicarea testiculului (manevra Prehn) (27, 67).

18.2.2.3. Diagnostic diferenţial

Datorită iradierii durerii pe calea plexului sacral şi a nervilor genito-crurali, o serie de alte afecţiuni pot reproduce durerea de tip funiculo-scrotală. Următoarele afecţiuni pot ridica probleme de diagnostic diferenţial:

- afecţiuni reno-urinare care pot fi însoţite de durere iradiată în testicul şi scrot: anomalii renale diverse, litiaza ureterală, uretritele cronice;
- afecţiuni ale canalului inghinal: hernia inghinală necomplicată, hernia inghino-scrotală încarcerată;
- afecţiuni osoase sau ale coloanei vertebrale: discartroza L5-S1 cu lumbago cronic hiperalgic, osteita pubiană (inflamaţie autolimitată secundară traumatismelor chirurgicale pelvine sau naşterilor) cu durere perineală, testiculară, inghino-scrotală, provocată uneori de ejaculare (2, 27, 67, 82).

Scanned with OKEN Scanner

18.2.3. Durerea peniană

Durerea cu localizare peniană are multiple cauze:
- procese inflamatorii cauzate de boli cu transmitere sexuală;
- procese inflamatorii supurative: postite, meatite, balanopostite;
- cavernita fibroasă Peyronie şi priapismul;
- litiaza vezicală şi uretrală;
- parafimoza, tumorile peniene;
- iatrogene: după rezecţia transuretrală a prostatei sau după administrarea transuretrală sau intracavernoasă de alprostadil pentru disfuncţie erectilă la bărbat.

În boala Peyronie şi priapism (cel mai frecvent idiopatice, dar apărând şi la bolnavii leucemici), durerea se manifestă în timpul erecţiei; în celelalte situaţii durerea este prezentă şi în lipsa erecţiei.

Priapismul este o erecţie patologică, prelungită şi dureroasă, care necesită măsuri imediate.

În boala Peyronie, durerea este însoţită de încurbare peniană laterală sau dorsală în timpul erecţiei.

La bărbaţii necircumcizaţi cu parafimoză, retracţia ireductibilă a prepuţului în spatele glandului determină congestie vasculară şi tumefierea dureroasă a glandului.

În litiaza vezicală durerea poate iradia uneori în gland, iar în cazul calculilor uretrali asociază retenţie acută de urină (când sunt localizaţi anterior) sau jet urinar „în picătură" (când sunt localizaţi posterior) (13, 68, 78, 82, 86, 91).

18.2.4. Durerea pelviperineală

Apare în patologia uretrei posterioare, prostatei, vezicii urinare, ureterului terminal, dar şi a anusului şi rectului.

Durerea este localizată la nivelul perineului, este de intensitate variabilă, are caracter continuu şi iradiază spre feţele interne ale coapselor.

18.2.4.1. Cauze

- Durerea pelviperineală poate fi de origine urinară, dar este mai frecvent întâlnită în afecţiuni ale organelor genitale sau ale organelor anexe (prostată, vezicule seminale etc.).
- Este mai des întâlnită în patologia tumorală: tumori vezicale primare sau infiltraţia secundară a vezicii urinare, cancerul de prostată, dar şi în hipertrofia benignă a prostatei (adenomul de prostată etc.).
- Dintre cauzele de natură inflamatorie, afecţiunile prostatice (prostatitele acute şi cronice, abcesul prostatic etc.) se situează pe primul plan, durerea putând fi cauzată şi de afecţiuni inflamatorii ale căilor urinare (cistită, uretrita posterioară etc.)

Alte cauze posibile ale durerii pelvi-perineale pot fi reprezentate de: un calcul situat în joncţiunea vezico-ureterală, veziculita tuberculoasă şi chistul ductului glandei bulbo-uretrale Cowper (afecţiune frecventă la copil, excepţională la adult şi care poate evolua cu durere perineală) (27, 64, 68, 88, 111, 112).

Scanned with OKEN Scanner

Circumstanţe de accentuare şi fenomene de însoţire

- Durerea se accentuează în poziţie şezândă, la palpare hipogastrică şi la tuşeul rectal sau vaginal combinate cu palparea hipogastrică.
- Este însoţită de polachidisurie şi modificări ale urinelor şi uneori de retenţie completă de urină.
- Tumorile vezicale, cancerul prostatic, prostatitele acute şi cronice, abcesul prostatic asociază semne urinare: hematurie, piurie etc.
- Prezenţa febrei poate sugera supuraţia sau suprainfecţia unui neoplasm (27, 68).

18.2.4.2. Diagnostic diferenţial

Durerea pelviperineală de origine vezicală trebuie diferenţiată de: inflamaţiile utero-anexiale, artrita sacroiliacă, neoplazii ale micului bazin, nevralgia sciatică tronculară, nevralgia pudendală, osteita pubiană cu durere perineală etc. (2, 27, 32).

18.2.4.3. Durerea prostatică

Deşi bolile prostatice sunt mai frecvent nedureroase, în unele afecţiuni se descrie durerea de origine prostatică.

- Prostatitele sunt însoţite de durere de origine prostatică, aceasta fiind în general asociată inflamaţiei.
- Durerea prostatică este localizată la nivelul perineului, fiind percepută ca un disconfort vag sau greutate în zona perineală şi ocazional în rect.
- Durerea poate iradia de-a lungul coloanei lombo-sacrale, canalelor inghinale sau în membrele inferioare.
- Durerea datorată proceselor inflamatorii prostatice, datorită localizării apropiate de colul vezical, asociază de obicei şi alte manifestări caracteristice disfuncţiei colului vezical.

Termenul „prostatodinie" desemnează disconfortul din sfera prostatică în cazurile în care nu se poate confirma o infecţie, inflamaţie sau o prostatită acută sau cronică (9, 29, 67, 82, 109).

18.2.4.4. Durerea pelvină în practica ginecologică

Durerea pelvină şi abdominală, frecvent întâlnită în practica ginecologică, este greu de evaluat datorită numeroaselor afecţiuni şi tulburări funcţionale care evoluează cu aceste simptome, dar şi datorită răspunsului individual foarte diferit la durere.

Frecvent întâlnită la adolescente şi femei tinere, durerea pelvină acută poate reprezenta o urgenţă. Fiind datorată unor multiple boli organice şi în relaţie cu o serie de factori psihosociali şi de mediu, durerea cronică pelvină necesită o abordare multidisciplinară (12, 28, 34).

18.2.4.4.1. Neurofiziologie

Terminaţiile nervoase se extind în toate organele interne pelvine, dar sunt slab reprezentate, ca şi numărul ganglionilor senzitivi, care este redus la nivelul micului bazin. Din aceste motive, SNC diferenţiază greu durerea ce provine din viscerele profunde. În plus, durerea pelvină este slab localizată, cedează încet şi persistă mult după îndepărtarea stimulului.

Inervaţia organelor genitale feminine este somatică şi vegetativă.

Inervaţia somatică

Inervaţia somatică este asigurată prin plexul lombar, sacral şi pudendal.

Plexul lombar

Rezultă din diviziunea nervilor spinali L1-L4, având şi fibre din segmentul medular T12. Nervii aferenţi care participă în transmiterea stimulilor dureroşi implicaţi în durerea pelvină sunt reprezentaţi de : nervul ilio-hipogastric (T12 şi L1), ilio-inghinal ((L1), genito-femural (L1-L2) şi obturator (L2-L4) ; transmit aferenţe de la nivelul peritoneului şi zone ale peretelui abdominal inferior, regiunea suprapubiană, porţiunea anterioară a labiei mari şi regiunea antero-superioară a coapsei (12, 79).

Plexul sacral

Este format din trunchiul lombar L4-L5 şi prima ramură anterioară S1-S3 ; în transmiterea durerii pelvine este importantă ramura nervului cutaneo-femural posterior care inervează pielea de la nivelul labiei mari (12, 79).

Plexul pudendal

Considerat de unii parte a plexului sacral, derivă din ramurile anterioare S2-S4. Pe calea celor 3 ramuri ale nervului pudendal sunt transmise impulsuri din regiunea perianală, labia mare, vaginul inferior, clitoris, zone ale peritoneului parietal inferior şi pielea perineului (79).

Inervaţia vegetativă

Inervaţia viscerelor pelvine este asigurată prin ramuri vegetative parasimpatice şi simpatice.

Sistemul nervos parasimpatic

Conduce impulsurile de la nivelul rectului, colonului sigmoid, trigonului vezical, uretrei, vaginului superior, colului uterin, ligamentelor utero-sacrale şi cardinale. Fibrele se ataşează plexului pelvic şi intră în măduvă la nivel S2-S4. Durerea din regiunile descrise poate fi percepută ca o durere iradiată de la nivelul sacrului, regiunilor gluteale sau de la nivelul extremităţilor inferioare (12, 79).

Sistemul nervos simpatic

Prin fibre senzitive, prin intermediul plexului hipogastric şi mezenteric inferior, conduce impulsurile de la nivelul fundului uterin, treimea internă a trompelor uterine, ţesutului conjunctiv, structurilor vasculare ale mezosalpingelui, ligamentului lat, fundului vezicii urinare, ileonului terminal, cecului, apendicelui, la nivelul măduvei spinării ; cea de a doua cale, de-a lungul vaselor ovariene, prin plexul aortic şi apoi mezenteric superior conduce impulsurile la nivelul segmentului medular T10, de la nivelul ovarelor, 1/3 externă a trompei, uretere şi ţesutul conjunctiv adiacent.

Stimulii dureroşi conduşi pe aceste căi produc durere percepută în regiunea ombilicală (12, 79).

Durerea somatică şi viscerală

În afecţiunile ginecologice sunt prezente două tipuri de durere : somatică şi viscerală ; caracteristicile durerii pot facilita diferenţierea durerii somatice de cea viscerală (75).

Durerea somatică

Este datorată aferenţelor de la nivelul vulvei, vaginului inferior şi perineului, aferenţe care sunt transmise segmentelor medulare S2-S3-S4. Durerea somatică este de obicei precis localizată, mai uşor de precizat şi tinde să se accentueze o dată cu creşterea intensităţii stimulului (61, 75).

Durerea viscerală

Transmisă pe calea sistemului nervos autonom, imprecis localizată cortical, este rezultatul iritaţiei peritoneului ce acoperă viscerele şi este percepută în dermatoamele corespunzătoare acestora:

- pentru ovare: T10,
- pentru trompe: T11-T12,
- pentru uter: T10-T12 şi L1,
- pentru colul uterin: T11-T12 şi S2-S4.

Studiile electrodiagnostice arată că durerea viscerală este mediată prin fibre C, nemielinizate (52, 55, 59, 61, 75).

Stimulii durerii pelvine

Stimulii care produc durerea pelvină sunt:
- distensia organelor cavitare sau parenchimatoase,
- amplitudinea crescută a contracţiilor organelor cavitare,
- ischemia tisulară şi iritaţia chimică a peritoneului parietal,
- nevrita secundară inflamaţiei, proceselor fibrotice sau neoplazice ale organelor adiacente (12, 52, 61).

18.2.4.4.2. Etiologia durerii pelvine

Cauze ginecologice ale durerii pelvine

- Hemoperitoneul:
  - sarcina extrauterină ruptă,
  - corp luteal rupt,
  - chist folicular rupt,
  - chist endometrial rupt,
  - perforaţie uterină,
  - menstruaţia retrogradă;
- Procese inflamatorii şi/sau infecţioase:
  - anexita acută sau cronică,
  - piosalpinxul (abcesul) rupt;
  - abcesul pelvin din boala inflamatorie pelvină,
  - schistozomiaza colului uterin;
- Complicaţii vasculare:
  - torsiunea unei anexe,
  - hemoragia intrachistică,
  - congestia pelvină;
- Distensia viscerală:
  - piometru,
  - hidrosalpinx;

- Complicaţii ale sarcinii:
  - avortul septic,
  - sarcina ectopică (31, 52, 61, 70, 90).

Cauze urinare ale durerii pelvine

- Supradistenia vezicală:
  - retenţia acută de urină;
- Cauze infecţioase:
  - cistita acută,
  - pielonefrita acută pe rinichi în ectopie pelvină;
- Litiaza urinară:
  - calculi uretrali;
- Anomalii morfologice:
  - diverticul uretral,
  - sindrom de joncţiune pielo-ureterală;
- Cauze obstructive:
  - obstrucţia joncţiunii pielo-ureterale,
  - obstrucţia subvezicală (completă);
- Cauze neprecizate:
  - cistita interstiţială (1, 5, 52, 81).

Durerea pelvină de cauză intestinală

- apendicita,
- ileita regională,
- diverticulita,
- cancerul rectal,
- ocluzia intestinală,
- enterocelul (36, 52).

Alte cauze ale durerii pelvine

- Cauze vasculare:
  - tromboflebita secundară intervenţiilor chirurgicale pe micul bazin,
  - tromboflebita secundară infecţiilor organelor pelvine,
  - tromboza unei artere sau vene mezenterice.
- Cauze neurologice:
  - sindromul pudendal cu vulvodinie,
  - vulvodinia disestezică (38, 52, 89).

18.2.4.4.3. Caracteristicile clinice ale durerii pelvine

Debutul

Poate fi acut (brusc) sau gradat (insidios, progresiv).

Debutul brusc sugerează:

- Ruptura unui organ:
  - sarcina ectopică ruptă,
  - avortul tubar,
  - ruperea unui chist ovarian;

Scanned with OKEN Scanner

- Torsiunea unui organ:
  - a unei anexe normale,
  - a unui chist ovarian sau paraovarian,
  - a unei tumori ovariene,
  - a unui miom pediculat;
- Hemoragia:
  - infarct intratumoral (tumoră ovariană, miom uterin etc.),
  - hemoragia intrachistică (chist ovarian);
- Perforaţia unui organ:
  - perforaţia uterină etc.

Debutul progresiv sugerează:

- Procese inflamatorii
- Procese tumorale (12, 34, 52)

Circumstanţele de apariţie

Durerea pelvină poate să apară:

- După menarhă:
  - dismenoreea primară,
  - endometrioza,
  - durerea intermenstruală,
  - ginatrezia (hematocolpos),
  - sindromul premenstrual;
- În timpul sarcinii (asociată sarcinii):
  - avortul,
  - sarcina ectopică;
- În timpul travaliului:
  - durerea caracteristică naşterii;
- În timpul lăuziei sau după naştere:
  - sindromul Masters-Allen;
- Neasociată sarcinii:
  - hemoragia peritoneală,
  - ruptura unui chist ovarian,
  - torsiunea unui chist ovarian;
- După primul contact sexual:
  - dispareunia primară,
  - vaginismul;
- După un eveniment ginecologic:
  - dismenoreea secundară,
  - dispareunia secundară,
  - durerea pelvină aciclică.

Caracterul durerii

Percepţia durerii este foarte diferită, aceasta putând fi resimţită ca: greutate, arsură, înţepături, durere suportabilă sau durere atroce; durerea poate fi ritmică, colicativă, constantă, intermitentă, ascuţită, surdă, iar uneori legată de poziţie.

- Durerea ritmică, colicativă, sugerează:
  - contracţii musculare ale unui organ cavitar,
  - creşterea presiunii intraluminale a unui organ;

- Durerea constantă sugerează:
  - un proces inflamator,
  - compromiterea irigaţiei sanguine,
  - creşterea în dimensiuni a unui organ parenchimatos;
- Durerea intermitentă sugerează torsiunea parţială a unei formaţiuni anexiale;
- Durerea ascuţită, vie, sugerează:
  - obstrucţie,
  - un eveniment peritoneal acut;
- Durerea surdă sugerează:
  - un proces inflamator,
  - un proces neoplazic;
- Durerea poziţională sugerează:
  - o formaţiune pelvină mobilă, simptomatică într-o anumită poziţie,
  - prolapsul genital.

Localizarea durerii

- Durerea din afecţiunile ginecologice se proiectează pe o arie largă incluzând: abdomenul inferior, regiunea lombo-sacrală, perineul şi membrele inferioare; durerea poate fi localizată sau difuză, localizarea putând varia în timp.
- Zonele de percepţie ale durerii de origine ginecologică variază în funcţie de organul sau zona afectată:
  - de la nivelul uterului se proiectează în abdomenul inferior, mai ales în regiunea hipogastrică;
  - de la nivelul trompelor uterine şi ovarelor se proiectează în fosa iliacă;
  - de la nivelul ligamentelor utero-sacrale se proiectează în regiunea perineală, perivulvar şi perianal;
  - de la nivelul fundului de sac Douglas se proiectează perivulvar şi perianal.
- Durerea cu origine din tractul genital este localizată tipic în triunghiul pelvic, regiune triunghiulară cu vârful la ombilic şi baza pe linia ce uneşte cele două creste antero-superioare; din contră, durerea de cauză neginecologică este frecvent localizată în afara triunghiului pelvic.
- Durerea care depăşeşte crestele iliace este rar de origine primară ginecologică, cu excepţia cazurilor când există sânge în cavitatea abdominală (ex.: sarcină ectopică ruptă) sau este prezentă peritonita (ex.: abces tubar rupt).
- În general, durerea pelvină este resimţită de-a lungul pubisului, lateral de acesta şi nu depăşeşte crestele iliace.
- Durerea de la nivelul uterului, colului uterin, parametrelor, trompelor uterine şi ovarelor poate fi resimţită doar la nivelul abdomenului inferior, asociată uneori cu durere sacrală.
- Durerea localizată postero-inferior (în regiunea lombară inferoară, lombo-sacrală şi perisacrală) este prezentă în:
  - modificări de poziţie ale uterului (prolaps uterin, retroversie uterină);
  - inflamaţia pelvină cronică şi congestia pelvină,
  - neoplasmele pelvine,
  - dismenoree,
  - endometrioză,
  - în timpul travaliului.
- Durerile din afecţiunile genitale nu produc durere lombară superioară sau în alte regiuni ale coloanei vertebrale superioare.

- Localizarea vulvară a durerii (vulvodinia) este descrisă în sindromul pudendal, vulvodinia disestezică etc.
- Durerea abdominală difuză sugerează o iritaţie peritoneală extinsă (12, 16, 28, 38, 52, 55, 61, 67, 79, 89).

Iradierea durerii

- Iradierea durerii pelvine este variabilă: posterior, în regiunea lombo-sacrală, spre coapse, anus etc.
- Durerea de origine uterină poate iradia în aria lombo-sacrală:
  - în dismenoree,
  - în timpul travaliului etc.
- În dismenoree durerea poate iradia în regiunea antero-superioară a coapselor, de obicei unilateral.
- În invazia plexului sacral sau a nervului sciatic în cursul unei tumori maligne (cancerul de col uterin) durerea poate iradia de-a lungul nervului sciatic (67, 79, 112).

Intensitatea durerii

- Durerea poate fi suportabilă, medie sau severă, uneori invalidantă.
- Intensitatea durerii poate fi variabilă în timp, uneori chiar în cursul aceleiaşi zile.
- Durerea severă poate fi datorată: iritaţiei peritoneale, infarctului tisular al unui organ pelvin, dismenoreei ciclice severe.
- Durerea severă, invalidantă, este descrisă în sindromul de congestie pelvină, dismenoreea secundară, dismenoreea ciclică severă din cornul uterin necomunicant (28, 52, 70).

Durata durerii

- Durata, dar mai ales prezenţa în antecedente a unor episoade dureroase recurente este importantă pentru a stabili dacă durerea este expresia unor boli acute sau este o durere cronică.
- Dacă în anamneză figurează o durere similară sau pe o perioadă mai lungă, se poate exclude existenţa unei afecţiuni acute.
- Prezenţa unei dureri ciclice, episodice sau periodice sugerează o afecţiune cronică însoţită de durere pelvină cronică (12).

Circumstanţele de exacerbare a durerii din afecţiunile tractului genital

- Durerea pelvină se accentuează aproape constant înaintea menstruaţiei, creşte gradat în intensitate şi este în general difuză.
- Exacerbarea premenstruală este caracteristică pentru dismenoreea primară, inflamaţia cronică a pelvisului, sindromul de congestie pelvină la multipare.
- Accentuarea în timpul menstruaţiei este caracteristică pentru endometrioză.
- Accentuarea în timpul actului sexual apare în sindromul de congestie pelvină, sindromul premenstrual.
- Accentuarea în ortostatism este obişnuită în prolapsul uterin, sindromul de congestie pelvină.
- Exacerbarea în timpul tactului vaginal şi la mobilizarea colului uterin este prezentă în sindromul premenstrual şi abcesul pelvin din boala inflamatorie pelvină (52, 61, 70).

Simptome asociate

La pacientele cu durere pelvină putem constata prezenţa sau absenţa unor simptome asociate.

- Febra şi frisoanele sugerează salpingita acută, abcesul pelvin din boala inflamatorie pelvină sau orice infecţie pelvină ce s-a extins sistemic.
- Manifestările congestive (congestia sânilor, retenţia hidrică etc.) sunt prezente în sindromul premenstrual şi intermenstrual.
- Tulburările neurovegetative (hiperemia feţei etc.) pot fi prezente în caz de dismenoree şi sindrom intermenstrual.
- Alterarea stării generale este prezentă în boli inflamatorii cu febră : salpingită acută etc.
- Tulburările urinare (polachiurie, disurie şi/sau hematurie, sindrom cistitic) pot fi prezente în salpingite, anexite, în caz de durere pelvină datorată diverticulului uretral (asociind jet urinar în picătură şi dispareunie).
- Dispareunia permanentă sau intermitentă sunt mai sugestive pentru patologia tractului urinar (pielonefrită, litiază reno-urinară etc.).
- Scurgerile vaginale, leucoreea etc. pot fi prezente în caz de salpingită acută, anexită acută şi în sindromul intermenstrual.
- Metroragia sau sângerarea vaginală minimă indică în general o patologie a aparatului genital, dar poate fi prezentă şi în sindromul intermenstrual.
- Retenţia acută de urină ridică suspiciunea unei sarcini ectopice la orice femeie la vârsta procreaţiei.
- Tulburările digestive (greţuri, vărsături, diaree, meteorism abdominal) pot fi prezente în caz de dismenoree, sindrom intermenstrual, dar pot fi indicii şi ale unei neoplazii pelvine sau accident pelvic acut, deşi mai frecvent sunt cauzate de afecţiuni gastrointestinale.
- Tulburările tranzitului intestinal sunt prezente în ileita regională, infarctul intestino--mezenteric, ocluzia intestinală, colita ulceroasă, colonul iritabil, boli care pot evolua cu durere pelvină şi faţă de care trebuie efectuat diagnostic diferenţial.
- Semnele de iritaţie peritoneală (abdomen acut) sunt prezente în cazul unei sarcini ectopice rupte, în urma ruperii unui abces pelvin sau piosalpingelui în cavitatea abdominală.
- Tulburările cardiovasculare (hipotensiunea arterială, lipotimia, colapsul vascular, şocul etc.) sugerează sarcină extrauterină ruptă sau o altă cauză de hemoragie intraperitoneală cu instabilitate volemică, tulburări de mai mică importanţă (lipotimie) putând fi înregistrate şi în caz de dismenoree.
- Tulburările psihice (nervozitate, cefalee, astenie, depresie) şi anumiţi factori psihosociali asociaţi sunt prezenţi în caz de dismenoree, dispareunie, sindrom intermenstrual sau durere pelvină de origine necunoscută (12, 28, 66).

Ameliorarea sau dispariţia durerii pelvine

Se înregistrează în anumite circumstanţe : după prima naştere (ex. : dismenoreea primară) sau uneori după aplicarea măsurilor terapeutice (tratament antiinfecţios şi/sau antiinflamator, laparoscopie etc.).

18.2.4.4.4. Durerea pelvină acută

Poate fi episodică (în dismenoree, endometrioză sau durerea din timpul ovulaţiei) sau constantă (infecţii tubo-ovariene, durerea ovariană din tumorile maligne, sarcina ectopică pe măsura dezvoltării acesteia etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Durerea acută poate reprezenta o urgenţă (torsiunea unui organ, sarcina ectopică etc.), dar trebuie luate în considerare şi bolile infecţioase şi inflamatorii (boala inflamatorie pelvină) (34).

Etiologie

Durerea acută pelvină poate avea cauze ginecologice sau neginecologice. În tabelul 2 sunt redate cauzele ginecologice ale durerii pelvine acute (12, 16, 67, 79).

Tabelul 2. *Cauze ginecologice ale durerii pelvine acute*

Durerea acută pelvină asociată sarcinii	– avortul spontan	– ameninţarea de avort – avortul incomplet – avortul complet
	– avortul indus	– evacuarea incompletă – avortul septic
	– sarcina ectopică	
Durerea acută pelvină neasociată sarcinii	– torsiunea unei anexe sau a unui chist ovarian – ruptura şi/sau hemoaragia unui chist – boli infecţioase: salpingita acută, anexita acută etc. – boala inflamatorie pelvină şi abcesul pelvic – durerea pelvină acută episodică (dismenoree, endometrioză etc.) – sindromul de hiperstimulare ovariană	

În tabelul 3 sunt redate cauze neginecologice ale durerii pelvine acute (5, 12, 36, 61, 79).

Tabelul 3. *Cauze neginecologice ale durerii pelvine acute*

Durerea pelvină acută de origine urinară	– cistita acută – uretrita acută – pielonefrita acută pe rinichi ectopic pelvin – litiaza reno-urinară (mai frecvent calcul ureteral inferior) – obstrucţia acută a joncţiunii pielo-ureterale
Afecţiuni ale intestinului gros	– colita ulceroasă – diverticulita – carcinoamele – ocluzia – afecţiuni funcţionale (colonul iritabil)
Afecţiuni ceco-apendiculare	– apendicita acută
Afecţiuni ale intestinului subţire	– ileita regională (boala Crohn) – ocluzia intestinală – infarctul intestino-mezenteric – tromboza venelor mezenterice – enterocelul etc.
Afecţiuni musculo-scheletale	

Scanned with OKEN Scanner

18.2.4.4.5. Durerea pelvină cronică

Reprezintă unul dintre simptomele cel mai des întâlnite în patologia ginecologică, reprezentând după unii autori 10% din cauzele prezentării la ginecolog, 40% din cauzele de laparoscopie şi până la 10-15% din cauzele de histerectomie.

Durerea pelvină cronică este considerată durerea care persistă timp de peste 3-6 luni şi poate avea origine în: organele de reproducere, tractul urinar şi gastrointestinal, sistemul musculo-scheletal, dar poate avea şi origine miofascială şi neurologică. Întotdeauna este prezentă şi o componentă psihică, fie ca element anamnestic (depresie etc.), fie ca o consecinţă a durerii cronice. Ţinând cont de acestea, durerea pelvină cronică la o pacientă tânără trebuie evaluată multidisciplinar, ea având cauze organice, fiind influenţată evident de o serie de factori psihosociali şi de mediu (25, 34, 37, 75, 87).

Etiologie

Durerea pelvină cronică prezintă multiple cauze: ginecologice, urinare, intestinale şi peritoneale, musculo-scheletale şi miofasciale, neurologice, psihice sau psihogene şi necunoscute (tabelul 4) (5, 12, 16, 25, 28, 31, 36, 38, 45, 50, 61, 79, 89).

Tabelul 4. *Cauzele durerii pelvine cronice*

Afecţiuni ginecologice
– endometrioza
– aderenţe pelvine peritubare, periovariene (secundare bolii inflamatorii pelvine cronice sa intervenţiilor chirurgicale)
– afecţiuni uterine: endometritele, fibro-mioamele, adenomioza, polipii intracavitari, retroversia uterină
– stenoza colului uterin şi cervicitele
– anomalii congenitale: corn uterin necomunicant, himen neperforat, ginatrezia
– tumori chistice sau solide, benigne sau maligne
– parametrita sau celulita subperitoneală
– ovarita sclerochistică, sindromul ovarului rezidual
– infecţia cu Papiloma virus, asociind vulvodinie şi vestibulite
– prolapsul genital
– dispozitive intrauterine
Afecţiuni ale micului bazin
– sindromul congestiei pelvine (varicele pelvine)
– boala inflamatorie pelvină cronică
– tuberculoza pelvină
Afecţiuni ale tractului urinar
– cistita cronică bacteriană, abacteriană, interstiţială
– calculi ureterali, uretrali
– obstrucţia joncţiunii pielo-ureterale
– diverticul uretral

Afecţiuni ale tubului digestiv şi peritoneului
– enterita regională
– diverticulita
– afecţiuni intestinale funcţionale
– aderenţe intestinale
– enterocelul
Afecţiuni musculo-scheletale şi mio-fasciale
– anomalii axiale ale coloanei vertebrale (scolioza)
– osteoartritele, sacroileita
– hernia de disc
– spina bifida
– fibromiozita
– disfuncţia planşeului pelvin
Afecţiuni neurologice, psihice sau psihogene
– dispareunia psihogenă
– vulvodinia disestezică
– vaginismul
– sindromul de canal pudendal
Durerea pelvină cronică de cauză necunoscută
– durerea pelvină cronică indusă de stres

18.2.4.4.6. Dureri ritmate de ciclul menstrual

Sunt reprezentate de dismenoree, sindromul premenstrual, durerea intermenstruală şi sindromul postmenstrual.

Dismenoreea

Dismenoreea sau algomenoreea este un simptom comun care apare în general la fetele şi femeile tinere şi care dispare frecvent după 25-30 ani, de obicei după prima naştere.

Caracteristici clinice

- Este o durere ce însoţeşte menstruaţia, cu debut uneori premenstrual, alteori prezentă din prima sau a doua zi a menstruaţiei ; durerea este percepută diferit, cel mai frecvent sub forma unei crampe abdominale.
- Se descriu două forme clinice : dismenoreea primară (sau esenţială) şi dismenoreea secundară.
- Durerea are un caracter congestiv, este continuă, uneori lancinantă, în dismenoreea primară se poate manifesta ca o durere spastică, cu evoluţie în valuri.
- Sediul durerii, în general pelvin, în dismenoreea primară este mai frecvent central, la nivelul abdomenului inferior.
- Iradierea durerii este variabilă : posterior în regiunea sacrală, perineală, la nivelul vezicii urinare şi vaginului, uneori în tot abdomenul ; în dismenoreea primară iradierea mai caracteristică este în spate, porţiunea inferioară a coloanei sau pe faţa internă a coapsei.

Scanned with OKEN Scanner

- Intensitatea durerii este foarte variabilă, de la durere uşoară sub formă de crampe (care cedează uşor la analgezice) până la dureri puternice, uneori invalidante, ce obligă la repaus timp de 1-2 zile şi incapacitate temporară de muncă.
- Fenomenele însoţitoare, deseori identice de la un ciclu la altul (la aceeaşi persoană) constau în tulburări digestive (greţuri, vărsături, diaree), neuropsihice (nervozitate, cefalee, astenie), cardiovasculare (mai adesea lipotimie) şi neurovegetative (hiperemia feţei etc.).

Durata durerii este cel mai adesea de 12-24 ore, uneori putându-se prelungi la câteva zile (12, 28, 66).

Dismenoreea primară

- Este definită ca menstruaţie dureroasă în absenţa unor leziuni (cauze) organice.
- Se instalează în cursul primului an de la declanşarea menstruaţiei, uneori la 1-2 ani, oricum până la vârsta de 18-20 ani.
- Apariţia coincide cu instalarea ciclurilor ovulatorii după un anumit interval de la menarhă, dismenoreea semnificând aproape constant prezenţa unui ciclu ovulator.
- Incidenţa se ridică până la 50-75% dintre femei, în 5-6% din cazuri durerea fiind severă, invalidantă.
- Frecvenţa creşte după vârsta de 20 ani, apoi descreşte cu vârsta şi mai ales cu paritatea.

Etiopatogenia dismenoreei primare

- Întrucât examenul clinic este normal, neidentificându-se modificări organice, dismenoreea primară este considerată „funcţională", implicarea unor factori psiho-somatici fiind posibilă din moment ce dismenoreea este percepută diferit de la o persoană la alta, iar pe de altă parte este cunoscut faptul că femeile cu dismenoree prezintă o percepţie crescută a durerii comparativ cu femeile fără dismenoree.
- În patogenia dismenoreei sunt implicaţi o serie de factori funcţionali, majoritatea având ca rezultat creşterea contractilităţii miometrului:
  - nivelul scăzut de progesteron spre sfârşitul ciclului menstrual determină eliberarea fosfolipazei A2 din celulele endometriale;
  - fosfolipaza A2, acţionând asupra stratului lipidic membranar, formează acid arahidonic, PGE2 şi PGF2? sub acţiunea prostaglandin-sintetazei;
  - sub acţiunea prostaglandinelor creşte activitatea miometrială, determinând contracţii uterine susţinute;
  - rezultă vasoconstricţie uterină cu ischemie până la anoxie, răspunzătoare de apariţia durerii.
- Întrucât nici unul dintre aceşti factori nu poate determina singur apariţia dismenoreei, se mai discută şi intervenţia altor factori: hormonii hipofizei posterioare, anumite afecţiuni ale colului uterin etc. (12, 28, 40, 66).

Dismenoreea secundară

Apare după vârsta de 20 ani, la un interval de peste 20 de ani de la prima menstruaţie, cel mai adesea în prezenţa unei boli organice, uneori după un eveniment ginecologic (avort, naştere, intervenţie chirurgicală etc.), iar evoluţia este dependentă de cauză.

Etiologia dismenoreei secundare

- Endometrioza este cauza cea mai frecventă, zonele cele mai afectate fiind ovarele, ligamentul utero-sacral şi fundul de sac Douglas.

- Aderenţele pelvine secundare bolii inflamatorii cronice, endometriozei sau intervenţiilor chirurgicale.
- Adenomioza, fibroamele uterine, mai rar mioamele şi retroversia fixă a uterului.
- Stenoza colului uterin, în general secundară unui act terapeutic (conizaţie, cauterizare) sau implantării dispozitivelor intrauterine.
- Anomaliile congenitale care evoluează cu hematometrie şi hematocolpos (stenoza cervicală, himen neperforat, ginatrezie, corn uterin necomunicant).
- Infecţiile acute sau cronice (suspectate când este prezentă leucoreea, subfebrilitatea şi menometroragia) pot fi acompaniate de dismenoree secundară (12, 18, 28, 52, 66).

Forme clinice particulare de dismenoree secundară

- *Dismenoreea intensă paroxistică*, caracterizată prin evoluţia ascendentă a intensităţii durerii din prima zi a ciclului şi care se termină cu expulzia unei formaţiuni membranoase, care anatomopatologic este o „caducă endometrială" fără vilozităţi (28).
- *Dismenoreea ciclică severă*, care se datorează cornului uterin necomunicant ce conţine ţesut endometrial funcţional (52).

Durerea premenstruală

- Este durerea care survine în perioada ce precedă menstruaţia, asociind alte simptome care împreună constituie sindromul premenstrual.
- Este prezentă deseori la femei sănătoase, cu frecvenţă crescută după 35 de ani ; cauzele sunt insuficient cunoscute, durerea premenstruală fiind asociată cu excese sau deficite de progesteron, estrogeni, monoaminooxidază etc.
- Debutul durerii se situează de obicei cu 1-2 zile înaintea menstruaţiei, alteori continuă durerea ce debutează în mijlocul ciclului.
- Simptomele asociate durerii premenstruale sunt reprezentate de :
  - manifestări congestive : retenţie hidrică, congestia sânilor şi congestie abdomino-pelvină,
  - manifestări neurovegetative,
  - manifestrăi neuropsihice : iritabilitate, crize de plâns, anxietate, depresie,
  - manifestări ale unei afecţiuni latente din sfera aparatului digestiv (frecvent biliare), aparatului respirator (deseori laringiene) sau sistemului osteo-articular.
- Durata durerii este de regulă de 1-2 zile, uneori de la mijlocul ciclului până la menstruaţie când durerea cedează.
- În cazuri particulare manifestările sunt restrânse numai la nivelul abdomenului (28, 52).

Durerea intermenstruală (Mittelschmerz)

- Este durerea pasageră localizată în abdomenul inferior, apărută în apropierea ovulaţiei.
- Se consideră că durerea se datorează iritării peritoneului de către lichidul folicular, durerea fiind declanşată o dată cu ovulaţia.
- Prezenţa unui sindrom prelungit, cu tendinţă de repetare, sugerează cauze organice : ovarul microchistic, endometrioza ovariană, chistul dermoid, manifestarea unei salpingite latente în contextul modificărilor hormonale legate de ovulaţie, varicocelul lombo-ovarian sau o altă cauză organică.
- Durerea este percepută ca o crampă sau spasm, uneori ca durere continuă şi frecvent este supărătoare datorită intensităţii mari.
- Este localizată în abdomenul inferior, fosa iliacă sau hipogastru, uneori putând fi percepută ca o durere difuză ; când durerea este localizată în fosa iliacă dreaptă, ridică probleme de diagnostic diferenţial cu apendicita acută.

- Fenomenele însoţitoare care pot acompania durerea sunt reprezentate de: meteorismul abdominal, semne minime de iritaţie peritoneală, congestia sânilor, leucoree, tulburări neurovegetative, modificări de personalitate, depresie şi metroragie.
- Metroragia, datorată cel mai des exploziei unui folicul matur datorită creşterii bruşte a concentraţiei de estrogeni, se poate manifesta prin scurgeri roşii sub formă de „picături", alteori metroragia fiind prelungită până la 2 săptămâni.
- De obicei durata durerii intermenstruale este scurtă, de 12-24 ore, se poate prelungi până la câteva zile, dar cedează înaintea menstruaţiei lăsând un interval liber între simptomele caracteristice acesteia şi apariţia menstruaţiei (12, 16, 28).

Durerile postmenstruale

- Apar în contextul aşa-numitului sindrom postmenstrual.
- De obicei cauza acestora este endometrioza.
- Sunt exacerbate de raporturi sexuale şi tactul vaginal.
- Evoluţia şi prognosticul durerii sunt identice cu cele ale endometriozei genitale (28).

18.2.4.4.7. Durerile provocate de raporturile sexuale

Sunt reprezentate de dispareunie, vaginism şi sindromul Masters-Allen.

Dispareunia

- Definită ca durerea provocată de raporturi sexuale, poate avea cauze organice, dar frecvent are origine psihică.
- Dintre cauzele organice sunt implicate mai frecvent endometrioza, sechelele după epiziotomie/perineotomie şi inflamaţia vaginului (vaginitele de diferite etiologii).
- Dispareunia poate fi primară şi secundară, cea secundară fiind forma care apare la un moment dat la o pacientă care a avut anterior o viaţă sexuală satisfăcătoare, fără durere provocată de raporturile sexuale.
- În cazul dispareuniei secundare trebuie suspectată întotdeauna o cauză organică; în lipsa unei cauze organice trebuie identificat un factor psihogen.
- Dispareunia poate fi permanentă sau intermitentă, în ambele cazuri putând asocia fenomene cistitice.
- În funcţie de momentul apariţiei durerii în relaţie cu actul sexual, dispareunia poate fi superficială sau profundă; dispareunia superficială se manifestă numai în momentul intromisiunii şi apare de obicei la femeile tinere, în legătură cu factori psihogeni, în timp ce dispareunia profundă are cauze organice, de obicei leziuni evidente clinic (18, 28, 52).

Vaginismul

- Constă într-o contracţie involuntară, invincibilă a muşchilor ridicători şi aductori, care face imposibilă intromisiunea şi raportul sexual.
- Cauza vaginismului este întotdeauna psihică (28).

Sindromul Masters-Allen

- Cuprinde trepiedul anatomo-clinic constituit din:
  - prezenţa în antecedente a traumatismului obstetrical,
  - retroversie uterină accentuată, cu col uterin normal, mobil şi
  - declivarea foiţei posterioare a fasciei subperitoneale a ligamentului larg al uterului.

- Elementul cel mai important al sindromului este cel anatomic (declivarea fasciei), iar durerea apare în contextul raporturilor sexuale (28).

18.2.4.4.8. Dureri pelvine aciclice, fără periodicitate şi/sau factori declanşatori

- Durerea pelvină aciclică este o durere pelvină prelungită, refractară, ce nu este asociată menstruaţiei.
- Durerile neperiodice fără factori declanşatori evidenţi pot fi frecvent intricate.
- Obiectivul principal în acest tip de durere este stabilirea afecţiunii organice.
- Când se exclude orice afecţiune organică, intră în discuţie cauze psihogene şi/sau psihosociale.

Dureri aciclice ca expresie a unei patologii organice

O multitudine de afecţiuni ginecologice şi neginecologice pot evolua cu durere pelvină aciclică.

Cauzele durerii pelvine cronice aciclice de origine ginecologică:

- Infecţii genitale joase: vaginită, exocervicită, endocervicită;
- Infecţii genitale înalte acute: endometrita, salpingita;
- Infecţii genitale înalte cronice: salpingită hipertrofică, hidrosalpingitele uni- sau bilaterale, ovarita sclerochistică;
- Afecţiuni peritoneale: aderenţe, bride sau cuduri perianexiale;
- Retroversia uterină accentuată, fixă;
- Tumori pelvine benigne: fibromul pediculat, chisturile ovariene;
- Tumori maligne: cancerul de col uterin asociind carcinomatoză pelvină sau parametrită;
- Parametrita sau celulita subperitoneală;
- Varicele pelvine;
- Sindromul ovarului rezidual;
- Sindromul congestiei pelvine;
- Dispozitivele intrauterine (12, 28, 31).

Cauze neginecologice de durere pelvină aciclică

- Cauze urinare:
  - cistitele,
  - uretritele,
  - litiaza ureterală;
- Cauze intestinale:
  - diverticulita,
  - rectocolita,
  - ileita regională,
  - cancerul rectal;
- Cauze musculo-scheletale:
  - spina bifida,
  - sacroileita,
  - hernia de disc,
  - fibromiozita (12, 28).

Durerea pelvină aciclică fără cauză organică evidentă

Durerea pelvină reflexă

- Cercetări mai recente subliniază posibilitatea existenţei la unele paciente a unor puncte trigger sensibile a căror iritare determină durere reflexă.
- Punctele trigger pot fi localizate la nivelul: peretelui abdominal, musculaturii sau fasciei musculare şi în ţesuturile moi pelvine (muşchii planşeului pelvin, vestibulul vaginal şi ţesuturile paracervicale).
- Diagnosticul se stabileşte prin infiltrarea zonelor suspectate cu anestezice locale, ceea ce duce la dispariţia durerii.
- Cauza rămâne neelucidată, dar poate implica afecţiuni sistemice, imunologice şi infecţioase (12, 28, 77).

Durerea pelvină psihogenă

- Când prin toate mijloacele de investigaţie au fost excluse cauzele organice, pacientele trebuie evaluate pentru evidenţierea unei personalităţi „la limită", a hipocondriei, depresiei sau pitiatismului.
- S-a arătat că aceste paciente pot avea dificultăţi în relaţiile interpersonale, un istoric de abuz sexual în copilărie şi instabilitate emoţională în adolescenţă.
- În faţa unor astfel de cazuri, conduita trebuie stabilită de o echipă de specialişti care va include şi sociologi sau psihiatri; astfel, vor fi evaluate problemele psihosociale ce pot fi în parte reprezentabile pentru durerea pelvină cronică.
- Este foarte important ca înainte de a decide că durerea este da cauză psihogenă, să fie eliminate toate celelalte cauze posibile (12, 28).

18.3. Terapia durerii în afecţiunile aparatului urinar şi genital

Primul obiectiv este ameliorarea sau dispariţia durerii, în etapa următoare fiind aplicate mijloace terapeutice cu caracter etiologic.

În momentul când medicul ia contact cu bolnavul, indiferent de specialitate, va aplica măsuri care au drept obiectiv calmarea durerii. Cu excepţia cazurilor în care tratamentul ar putea duce la mascarea simptomelor şi/sau semnelor utile punerii unui diagnostic în unele urgenţe medico-chirurgicale, este indicată aplicarea mijloacelor de ameliorare sau dispariţie a durerii din momentul prezentării bolnavului la medic, chiar înaintea stabilirii cu exactitate a cauzei durerii.

Tratamentul etiologic va fi aplicat după stabilirea cauzei, cel mai frecvent în servicii de specialitate: nefrologie, urologie, ginecologie etc.

18.3.1. Calmarea durerii

Mijloacele terapeutice care stau la dispoziţie sunt reprezentate de: antialgice şi/sau antiinflamatoare şi unele mijloace specifice în funcţie de tipul durerii: colică reno-ureterală, dismenoree etc.

Scanned with OKEN Scanner

Se urmăreşte „liniştirea bolnavului" utilizând, de la caz la caz, individualizat, ca mijloace terapeutice : tratamentul antialgic, tratamentul antiinflamator, tratamentul antispastic, psihoterapia şi medicaţia psihotropă, repaus şi mijloace fizice de combatere a durerii etc.

18.3.1.1. Tratamentul antialgic şi/sau antiinflamator

Antialgicele se aplică în trepte, respectând contraindicaţiile acestora :

În prima etapă se apelează la analgezice neopioide periferice, de nivel I :

- Acidul acetilsalicilic şi salicilaţii se administrează pe cale orală, după mese şi sunt eficace în tratamentul durerii pelvine cronice, dismenoreei, durerii intermenstruale, dar utilizarea lor este limitată datorită efectelor secundare gastrointestinale ; pot fi utilizaţi :
  - acidul acetilsalicilic (Aspirin Bayer, Eupirin – cpr. de 500 mg), în doze de cel mult 3 g/24 ore, repartizate în 6 prize ;
  - acetilsalicilatul de lizină (Aspégic – cpr., plicuri cu pulbere şi flacoane injectabile), care la nivel plasmatic se scindează în lizină şi acid acetilsalicilic ; produsul farmaceutic fiind lipsit de sodiu, poate fi utilizat şi în cazul unui regim desodat strict ;
  - diflunisalul (Diflunisal, Dolebid – cpr. de 500 mg), utilizat în tratamentul durerii de intensitate medie, are avantajul unui efect de durată mai lungă (cel puţin 12 ore), dar nu se utilizează în terapia pediatrică datorită faptului că indicaţiile şi posologia la copil nu au fost încă determinate.
- Derivaţii pirazolonici pot fi folosiţi ca analgezice, dar cu prudenţă, datorită riscului de agranulocitoză.
  - metamizolul (Algocalmin, Novalgin – cpr. de 500 mg şi fiole de 500 mg/ml) se absoarbe rapid şi aproape total după administrare orală, difuzând rapid şi uniform în ţesuturi, este utilizat în tratamentul durerilor intense sau rebele ; foarte rar, administrarea metamizolului poate produce agranulocitoză cu caracter imunoalergic (indiferent de doză), cu o mortalitate de peste 10% ;
  - propifenazona (Propifenazona – cpr. şi capsule de 300 mg şi supozitoare de 100, 200 şi 300 mg) se utilizează în toate tipurile de durere, având şi un uşor efect antispastic.
- Derivaţii acidului aril-propionic, cu proprietăţi antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice, sunt consideraţi ca fiind printre cele mai active analgetice dintre antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) datorită în parte faptului că blochează nu doar ciclooxigenaza (COX), dar şi lipooxigenaza, ducând la inhibarea sintezei de leucotriene, mediatori importanţi ai durerii ; în dismenoree, algii diverse, dar cu prudenţă la femeile purtătoare de sterilet, întrucât îi poate diminua eficacitatea ; se utilizează :
  - ibuprofenul (Nurofen – cpr. de 200 şi 400 mg, Paduden – capsule de 200 mg) ; cercetări recente au demonstrat eficacitatea superioară a dexibuprofenului (izomerul S(+) ibuprofen), enantiomerul putând fi utilizat în doze de două ori mai mici decât racemicul ;
  - fenoprofenul (Nalfon – capsule de 300 şi 600 mg) ;
  - naproxenul (Naprosyn – cpr. de 250 mg, Sanaprox – cpr. de 150 şi 500 mg) ;
  - ketoprofenul (Ketonal – cpr. filmate de 100 mg, supozitoare de 100 mg şi soluţie injectabilă 50 mg/ml) ;
  - flurbiprofenul (Cebutid – cpr. de 100 mg şi capsule cu eliberare prelungită de 200 mg) (71, 74).
- Oxicamii au o biodisponibilitate foarte bună, absorbţia nefiind influenţată de alimente sau antiacide şi prezintă proprietăţi antiinflamatoare marcate şi analgezice, iar timpul de înjumătăţire lung permite administrarea unei singure doze zilnice :

- piroxicamul (Feldene – capsule de 10 mg, fiole de 20 mg şi supozitoare de 20 mg);
- tenoxicamul (Tilcotil – cpr. de 20 mg şi pulb. inj. 20 mg);
- meloxicamul (Movalis – cpr. de 7,5 şi 15 mg şi supozitoare de 15 mg).

• Acizii indolacetici sunt utilizaţi în nefrologie şi urologie datorită efectului analgezic şi antiinflamator marcat; au o acţiune intensă şi sunt bine suportaţi în doze mici, pe perioade limitate, putând prezenta reacţii adverse, uneori grave, la doze mari sau în tratamente prelungite:
  - indometacinul (Indocide – capsule 25 şi supozitoare de 50 şi 100 mg);
  - sulindacul (Arthrocine – cpr. de 100 şi 200 mg).

• Acizii arilacetici au efect antiinflamator deosebit de eficace şi sunt mai bine suportaţi decât indometacinul; administrate p.o., i.m. sau pe cale rectală, au eficacitate bună în tratamentul simptomatic al durerii de origine reno-urinară şi în afecţiunile organelor genitale, dismenoree, durere intermenstruală:
  - diclofenacul (Voltaren – cpr. de 25 şi 50 mg, drajeuri cu eliberare prelungită de 75 şi 100 mg şi supozitoare de 25, 50 şi 100 mg);
  - alclofenacul (16, 57, 63, 106).

• Derivaţii de acid pirano-indolacetic se caracterizează printr-o absorbţie rapidă şi o biodisponibilitate aproape maximă, parametrii farmacocinetici fiind nemodificaţi la indivizii în vârstă, comparativ cu adultul tânăr sau în cazul unei insuficienţe renale:
  - etodolacul (Edolar – cpr. filmate de 200 mg, Lodine – cpr. de 100, 200, 300 mg şi cu eliberare prelungită de 400 mg).

• Fenamaţii au efect antiinflamator, analgezic moderat şi sunt utilizaţi în afecţiuni inflamatorii ginecologice, dismenoree etc., tratamentul îndelungat poate afecta funcţia renală şi hepatică:
  - acidul mefenamic (Vidan – cpr. de 500 mg);
  - acidul niflumic (Donalgin, Nifluril – capsule de 250 mg);
  - acidul flufenamic;
  - nimesulidul (Aulin – cpr. de 100 mg), având avantajul unei acţiuni inhibitorii mai selective asupra COX-2 (prudenţă la hepatici şi vârstnici!).

• Alte antiinflamatoare nesteroidiene cu structuri diverse:
  - ketorolacul (Toradol – sol. inj. 30 mg/ml şi cpr. de 10 mg) cu acţiune antiinflamatoare şi analgezică marcată, utilizat în dureri de intensitate medie sau severă, dar datorită riscului unor reacţii adverse grave, se va lua în calcul raportul beneficiu/risc în comparaţie cu o analgezie alternativă de tip morfinomimetic; de asemenea ketorolacul, în asociere cu opioizi, respectiv anestezice locale administrate epidural se pretează la obţinerea unei analgezii multimodale (8);
  - nabumetona (Reliflex – cpr. filmate de 500 mg), utilizat într-o doză unică zilnică, se metabolizează hepatic, metabolitul fiind mai activ decât produsul parental.

• Derivaţii de p-aminofenol (paracetamol) cu efect analgezic şi antipiretic, fără efect antiinflamator dovedit, sunt contraindicaţi la bolnavi cu insuficienţă renală gravă, insuficienţă hepatocelulară sau deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază:
  - paracetamolul (Paracetamol – cpr. de 500 mg) administrat în doze de 500 mg de 3-4 ori/24 ore.

La nevoie vor fi asociate antialgice de nivel II sau combinaţii analgetice.

• Analgeticele opioide slabe:
  - opiaceele naturale: codeina (Codeină, Codein phosphat – cpr. de 15 mg), oral în doze de 15-60 mg la 6 ore;
  - opiaceele semisintetice: dihidrocodeina (DHC continus – cpr. retard de 120 mg, Dicodin LP – cpr. retard de 60 mg), utilizată ca analgezic în dureri moderate-severe;

- opiaceele de sinteză: dextropropoxifenul (Darvon N, Antalvic – capsule 50, 65, 100 mg) şi tramadolul (Tramal sau Mabron – capsule de 50, 150 mg şi fiole de 50, 150 mg).

- Combinaţii analgetice: Codamin P (cpr. conţinând paracetamol, cafeină şi codeină), Antinevralgic (cpr. conţinând acid acetilsalicilic, paracetamol şi codeină), Antalgic (cpr. conţinând paracetamol, codeină şi prometazină), Ardinex (cpr. conţinând ibubrofen şi codeină), Prodeine (cpr. conţinând paracetamol şi codeină), Fasconal (cpr. cu acid acetilsalicilic, fenacetină, cofeină şi codeină), Aspidol (cpr. conţinând acid acetilsalicilic, paracetamol şi cafeină), Thomapyrin (cpr. conţinând acid acetilsalicilic, paracetamol şi cafeină), Solpadeine (cpr. conţinând paracetamol, codeină şi cafeină), Saridon (cpr. conţinând paracetamol, cafeină şi propifenazonă), Piafen (cpr. şi fiole conţinând metamizol, pitofenonă şi fenpipramidă) (28, 29, 61, 66, 68, 106).

În etapa următoare, când durerea nu răspunde la antialgicele periferice sau de nivel II, vor fi utilizate antialgicele centrale, de nivel III.

- Analgezice opioide naturale: morfina, alcaloid fenantrenic derivat de morfinan (Morfina – fiole de 1 ml conţinând sol. inj. 2%, MST continus – cpr. retard de 10, 30 şi 200 mg, Skenan LP – cp. retard de 10, 30, 60 şi 100 mg), utilizată atât oral, cât şi parenteral în dureri intense la bolnavii cu neoplasm; în colici, datorită creşterii tonusului fibrelor circulare şi favorizării spasmului sfincterian, este obligatorie asocierea cu atropină.
- Analgezice opioide de semisinteză cu caracter agonist:
  - hidromorfona, derivat de morfinan – dihidromorfinonă (fiole a 2 mg/ml) – se administrează subcutanat 1-4 mg.
- Analgezice opioide de sinteză cu caracter agonist:
  - metadona (Sintalgon – cpr. de 2,5 mg), derivat de difenilmetan, se administrează oral în doze de 5-15 mg/zi;
  - piritramida (Dipidolor – fiole de 15 mg/2 ml), derivat de difilmetan, cu acţiune analgezică mai intensă şi mai rapidă decât morfina, deprimarea respiratorie fiind mai slabă;
  - dextromoramida (Palfium – cpr. şi fiole de 5 mg), derivat de benzomorfan, se utilizează obişnuit oral, doza de 5 mg fiind echiactivă cu 10 mg morfină administrată subcutanat în procese neoplazice, colici nefretice şi biliare în asociere cu antispastice; se administrează cu precauţie la bătrâni, în insuficienţă renală, hepatică şi în patologia uretro-prostatică;
  - petidina sau meperidina (Mialgin – fiole de 0,1 g/2 ml), derivat de fenil-piperidină, având şi o componentă antispastică de tip parasimapatolitic este utilă în colică renală; dozele de 75 mg i.m. şi 300 mg oral sunt echiactive cu 10 mg morfină administrată subcutanat.
- Analgezice opioide de sinteză agonist-antagoniste:
  - pentazocina (Fortral – cpr. de 50 mg şi fiole de 30 mg/ml), derivat de benzomorfan, 30 mg administrate i.m., respectiv 100 mg oral fiind echiactive cu 10 mg morfină;
  - butorfanolul (Moradol – fiole de 2 mg/ml), derivat de morfinan;
  - buprenorfina (Temgésic – fiole de 0,3 mg/ml, cpr. sublinguale de 0,2 mg), derivat al N-ciclopropilmetil-oripavinei, parenteral dozele de 0,3 mg buprenorfină şi respectiv 10 g morfină fiind echiactive, pe cale sublinguală având o biodisponibilitate de cca 75%;
  - nalbufina (Nubain – fiole 10 mg), derivat de morfinan, se utilizează în doze de 10-20 mg în dureri intense postoperatorii, neoplazice, obstetricale.

Se apelează la opiacee doar în situaţiile în care durerile sunt de intensitate mare şi nu cedează la analgetice de nivel I sau II şi la antispastice (spasmolitice). Indicaţia opiaceelor

va fi limitată, respectând contraindicaţiile acestora. Întrucât opiaceele au acţiune spastică la nivelul tractului urinar crescând tonusul sfincterelor căilor urinare până la spasmul acestora, se preferă preparate care asociază şi spasmolitice : morfină-atropină (20 mg – 1 mg), hidromorfon-atropină (2 mg – 0,3 mg), hidromorfon-scopolamină (2 mg – 0,3 mg) (49, 57, 68, 106).

18.3.1.2 Tratamentul antispastic (coanalgezice)

Antispasticele se asociază tratamentului antialgic sau antiinflamator, împiedicând spasmele musculaturii netede chiar dacă eficienţa acestora nu este întotdeauna cea scontată.

- Se utilizează antispastice musculotrope care acţionează direct pe musculatura netedă, tip papaverină (alcaloid izochinolinic extras din opiu), doza uzuală fiind de 3 × 100 mg/zi sau 1-2 fiole/zi, respectiv produsele de sinteză mebeverina (Colospasmin – cpr. de 100 mg), drotaverina (No-spa – cpr. de 40, 80 mg), alverina (Spasmoverine – fiole şi cpr. de 40 mg) şi fenoverina (Spasmopriv – capsule de 100 mg) utile în tratamentul manifestărilor dureroase şi spastice ale sferei urinare sau genitale (colici nefritice, dismenoree, iminenţă de avort, distocii dinamice).
- O altă categorie de antispastice utilizate sunt cele anticolinergice sau neurotrope de tip atropină (alcaloid tropanic natural extras din Atropa belladonna) – fiole de 1 mg, 0,25 mg ; dintre derivaţii sintetici cu acţiune anticolinergică, difemerina (Luostyl – fiole de 1 mg/ml, capsule de 2,5 mg) are o eficacitate similară cu atropina ; se folosesc şi derivaţi cuaternari de amoniu precum bromura de butil scopolamoniu (Scobutil – fiole de 10 mg, cpr. de 10 mg, sup. de 10 mg şi 7,5 mg).
- Frecvent se preferă asocieri de spasmolitice şi antialgice în preparate cum sunt Scobutilul compus (conţinând bromură de butil scopolamoniu şi metamizol), Piafen (conţinând metamizol, pitofenonă şi fenpipramidă), respectiv combinaţii între cele două tipuri de antispastice în preparatul Lizadon (cpr. şi sup. conţinând papaverină, atropină şi fenobarbital) (28, 49, 66, 68, 106).

18.3.1.3. Psihoterapia şi medicaţia psihotropă

- Psihoterapia este frecvent necesară, uneori pentru a sublinia natura benignă a durerii sau „banalitatea" afecţiunii (dismenoreea primară, durerea premenstruală etc.).
- La tratamentul analgetic se adaugă de la caz la caz : sedative, anxiolitice (diazepam, alprazolam, clordiazepoxid), antidepresive triciclice (amitriptilină), antidepresive atipice (mianserina, fluoxetina), eventual vitamine (vitamina B6).
- Există şi asocieri de antispastice şi anxiolitice, utile în durerile cu caracter spastic la subiecţii anxioşi (Librax, drajeuri conţinând clordiazepoxid şi bromură de clidiniu) (61, 66).

18.3.1.4. Repausul şi mijloacele fizice de combatere a durerii

- Repausul la pat necesar doar în cazurile severe, în funcţie şi de etiologia durerii şi/sau de prezenţa eventualelor complicaţii, este benefic pentru calmarea durerii mai ales în asociere cu mijloacele fizice de combatere a durerii.
- Mijloacele fizice (băile fierbinţi, duşurile calde sau aplicaţii de căldură uscată sub forma pernelor electrice la nivelul regiunii lombare şi/sau abdomino-pelvine) se utilizează în paralel cu celelalte mijloace ; pot fi benefice în calmarea durerii colicative sau necolicative (29, 106).

18.3.1.5. Alte mijloace terapeutice

- Neuromodularea trebuie luată în considerare la persoanele la care nu s-au obţinut rezultate cu analgetice şi/sau antispastice; facem următoarele precizări:
  - se scontează pe restaurarea balanţei dintre impulsurile excitatorii şi inhibitorii de la şi spre organele pelvine la nivel sacral şi suprasacral;
  - trebuie luată în considerare în tratamentul simptomelor de tract inferior rezistente la tratamentul conservator;
  - ca mijloace poate fi utilizată stimularea nervilor sacrali, terapia cu modulatori cum sunt alfa-blocantele şi blocajul plexurilor nervoase sau neurectomia;
  - alfa-blocantele (prazosin, alfuzosin, terazosin, tamsulozin, doxazosin), prin blocarea alfa 1-adrenoreceptorilor scad presiunea uretrală şi duc la ameliorarea simptomatologiei obstructive prostatice dureroase;
  - blocajul plexului hipogastric superior cu anestezice locale influenţează favorabil durerea peniană apărută după rezecţia transuretrală a adenomului de prostată sau a formaţiunilor tumorale vezicale, efect înregistrat şi în cazul durerii pelvine severe;
  - neurectomia presacrală este benefică în cazul durerii pelvine centrale;
  - infiltrarea paravertebrală cu xilină 1% poate fi utilă în tratamentul colicii renale.
- Vasoreglatoarele (dihidroergotamina), indicate în cazul dismenoreei primare, vor fi administrate între cicluri şi la sfârşitul ciclului.
- Terapia pe cale orală cu L-asparagină în doze de 1,5 mg/zi timp de 6 luni are ca efect reducerea semnificativă a durerii vaginale, abdominale şi uretrale din cursul cistitei interstiţiale.
- Administrarea cimetidinei pe cale orală, în doze de 3 × 200 mg/zi, în cistalgia rebelă din cursul cistitei interstiţiale, ar putea avea efecte benefice, deşi bazele ştiinţifice nu sunt încă suficient clarificate (1, 30, 43, 52, 58, 68, 76, 77, 80, 86, 96, 106).

18.3.1.6. Măsuri terapeutice specifice

18.3.1.6.1. Tratamentul colicii renale

Colica renală beneficiază de tratament simptomatic şi etiologic.

Tratamentul simptomatic

Tratamentul simptomatic are ca obiective calmarea durerii şi scăderea parţială a obstrucţiei pentru a favoriza astfel migrarea spontană a calculului.

Calmarea durerii se realizează în primul rând prin diminuarea distensiei căilor urinare; mijloacele utilizate sunt: igieno-dietetice, administrarea medicaţiei antialgice, antiinflamatoare şi antispastice şi o serie de alte mijloace complementare (29, 49, 57, 68, 106).

Măsurile igieno-dietetice

Măsurile igieno-dietetice cuprind în primul rând restricţia hidrică, repausul sau kinetoterapia, la nevoie bolnavul necesitând spitalizare.

- Restricţia hidrică, realizată prin „cura de sete" este indicată de la caz la caz, în funcţie de evoluţia cazului:
  - restricţia hidrică este recomandată deoarece aportul hidric crescut sau chiar normal creşte distensia căilor urinare, în primul rând a bazinetului renal, amplificând şi întreţinând astfel durerea;

- aplicarea „curei de sete” reduce diureza şi ca atare scade presiunea intraluminală de la nivelul căilor urinare;
- este permis un consum de cel mult 250 ml de lichide/24 ore cu scopul de a evita senzaţia imperioasă de sete şi uscăciunea mucoasei buzelor şi a cavităţii bucale;
- pe măsură ce durerea scade în intensitate, aportul hidric va fi crescut treptat la 500 ml/24 ore;
- aportul normal de lichide sau instituirea „curei de diureză” în scopul eliminării calculilor este permis numai după dispariţia completă şi persistentă a durerii.

• În funcţie de severitatea colicii, bolnavul va necesita sau nu repaus la pat; indicaţiile de spitalizare a bolnavilor litiazici cu colică nefritică sunt următoarele:
  - rinichiul unic morfologic sau funcţional,
  - leucocitoza şi febra (colica febrilă),
  - prezenţa unui calcul peste 6 mm,
  - asocierea unei bacteriurii semnificative,
  - insuficienţa renală cronică,
  - tulburările digestive interne, care împiedică aportul de lichide per oral,
  - prezenţa unor simptome care nu pot fi controlate ambulatoriu.
• O dată cu instituirea „curei de diureză” va fi permisă şi kinetoterapia, în scopul de a facilita eliminarea spontană a calculului (57, 68, 106).

Tratamentul antialgic

• Se utilizează analgeticele periferice, de nivel I, care administrate i.v, i.m, p.o sau intrarectal sunt în general eficiente; în caz de intoleranţă se recurge la antispastice.
• La nevoie se adaugă antialgice de nivel II, în combinaţii antialgice sau în asociere cu un antispastic pe cale orală, i.m, s.c sau i.v.
• În lipsa răspunsului la analgezicele periferice şi/sau de nivel II se vor utiliza analgeticele opioide (de nivel III).

Deoarece s-a observat că anuria calculoasă, una dintre complicaţiile severe ale colicii renale secundare obstrucţiei ureterale complete, apare mult mai frecvent la bolnavii cărora li s-au administrat opiacee, se va apela la acestea doar în cazul în care durerile colicative sunt de intensitate mare şi nu cedează la administrarea repetată a antialgicelor anterioare şi a spasmoliticelor.

Apariţia mai frecventă a anuriei în cazul administrării de opiacee este explicabilă prin faptul că acestea cresc tonusul sfincterelor căilor urinare cu inclavarea calculilor mobilizaţi; din acelaşi motiv se preferă şi asocierea de spasmolitice în preparate combinate, spasmoliticele înlăturând cel puţin parţial acest neajuns al opiaceelor (49, 57, 68, 106).

Tratamentul antiinflamator

• Se utilizează antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) preferabil pe cale rectală, sub formă de supozitoare.
• Acţiunea acestora este mediată prostaglandinic, prin blocarea ciclooxigenazei, inhibând astfel sinteza de prostaglandine şi prostaciclină.
• Efectul antiinflamator reduce edemul la nivelul obstacolului, cu efect permisiv pentru urină.
• Pe lângă acţiunea antiinflamatoare au şi efect de scădere a diurezei, în final ducând la scăderea presiunii în interiorul căilor urinare şi reducerea durerii (106).

Tratamentul antispastic

- Poate fi asociat terapiei antialgice şi antiinflamatorii ; se utilizează de obicei papaverina, sulfatul de atropină, scobutilul sau preparate combinate antialgice şi antispastice.
- Efectul spasmoliticelor în colica renală este slab şi de scurtă durată, fapt explicabil prin aceea că durerea din colica nefretică este determinată în primul rând de distensia bazinetului renal şi în mai mică măsură de spasmul ipotetic ale căilor urinare (49, 68, 106).

Alte mijloace terapeutice

- Medicaţia pe bază de oleuri volatile (Cystenal, Renogal, Renol, Renalex, Rowatinex, Urinex) în doze de 3-4 × 20-30 picături/zi contribuie la calmarea durerilor, acţionând prin reglarea dinamicii pielo-ureterale perturbate în timpul colicii nefritice ; produsele pot fi utilizate şi în infecţii urinare datorită efectului antiseptic, precum şi în profilaxia litiazei postoperatorii.
- Infiltrarea paravertebrală cu xilină 1% poate fi folosită ca o alternativă în tratamentul colicii renale severe.
- Mijloacele fizice de combatere a durerii se aplică paralel cu celelalte mijloace terapeutice utilizate în tratamentul colicii renale ; pe lângă repausul la pat, aplicarea de căldură este benefică în calmarea durerii colicative şi a celei din pielonefrita acută (29, 68, 106).

Cu aceste mijloace durerea se poate calma, poate să dispară sau poate persista. O dată ce s-a obţinut calmarea durerii se continuă cu analgezia de bază prin administrare per orală sau intrarectală a medicaţiei analgetice şi spasmolitice (lizadon, scobutil, scobutil compus) ; aceasta are drept obiectiv scăderea hiperperistaltismului şi relaxarea căilor urinare, având ca urmare eliminarea spontană a calculului.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (în primul rând indometacinul), prin reducerea secreţiei de prostaglandine, dar şi prin acţiune centrală, sunt benefice în colica renală ; acţiunea antiinflamatorie locală determină scăderea edemului mucoasei ureterale şi favorizează astfel eliminarea calculului.

Datorită efectului de scădere a PG, AINS vor fi contraindicate în caz de rinichi unic funcţional sau chirurgical sau în obstacolele bilaterale, putând precipita instalarea insuficienţei renale acute (106).

Măsuri terapeutice în unele forme clinice particulare de colică renală

- În colica renală hiperalgică, fără răspuns la terapia conservatoare, este indicat drenajul de urgenţă a urinei.
- În colica renală febrilă asociind infecţie urinară, sunt necesare antimicrobiene urinare pe cale parenterală, iar în prezenţa distensiei căilor urinare drenajul de urgenţă a urinei.
- Colica renală anurică, prin litiază metabolică (urică, oxalică, cistinică), pe lângă hidratare corespunzătoare, va beneficia de măsuri etiologice (alcalinizare sistemică sau *in situ*, pe cateter de drenaj lăsat pe loc) (57).

Măsuri chirurgicale de urgenţă, indicaţii pentru drenajul urinei

- În absenţa ameliorării simptomelor, fortuit în caz de anurie, se impune aplicarea de urgenţă a măsurilor de drenaj a urinei.
- Se recomandă dezinclavarea calculilor şi revenirea lor în cavităţile renale prin catetersim ureteral clasic pe cale ascendentă, dezintegrarea calculilor prin litotriţie sau, când nu este posibil, drenajul pe cale înaltă a urinei (nefrostomie percutanată).

Scanned with OKEN Scanner

- Indicaţiile pentru drenarea urinei sunt: anuria, obstrucţia completă şi asocierea sindromului infecţios; în caz de obstrucţie completă, infectarea urinei deasupra obstacolului creează toate condiţiile pentru apariţia rapidă a pionefrozei, flegmonului perirenal sau a urosepsisului.
- Prezenţa obstacolului reduce pe de o parte eficacitatea antibioticelor, mai ales în condiţiile unei mari probabilităţi ca infecţia să fie produsă de germeni Gram negativ; drenajul de urgenţă a urinei va condiţiona şi eficacitatea antibioterapiei.
- Înaintea efectuării de manevre urologice este indicat să se verifice sterilitatea urinei, starea rinichiului contralateral, diureza, temperatura şi TA. În cazul existenţei semnelor de infecţie se va aplica tratament antimicrobian parenteral, metoda de drenaj fiind adaptată în funcţie de condiţiile existente (57, 68, 106).

Măsurile antiinfecţioase

- Tratamentul antimicrobian urinar este indicat în cazul colicii renale febrile, în cazul existenţei unor indicii clare de asociere a infecţiei şi înaintea manevrelor urologice la pacienţii cu suspiciunea prezenţei infecţiei căilor urinare.
- Vor fi luate în considerare următoarele recomandări:
  - înaintea introducerii terapiei antimicrobiene se va recolta urină pentru efectuarea uroculturii;
  - ca antimicrobiene urinare vor fi utilizate cotrimoxazolul (2 × 480 mg, la interval de 12 ore), ampicilina (1g la 8 ore) etc.;
  - după parvenirea rezultatelor uroculturii şi antibiogramei, tratamentul antimicrobian va fi revizuit, la nevoie indicându-se antimicrobianul cel mai potrivit.
- Trebuie ţinut cont şi de faptul că o urină „sterilă" recoltată din mijlocul jetului urinar nu exclude existenţa unei infecţii deasupra obstacolului urinar când acesta este complet (106).

18.3.1.6.2. Tratamentul durerii pelvine ciclice

Dismenoreea primară

- În mod obişnuit, analgeticele simple sunt eficiente şi suficiente, repausul la pat fiind rareori necesar; se utilizează aspirina şi derivaţii salicilaţi şi celelalte AINS, cu respectarea contraindicaţiilor acestora.
- Combinaţiile analgetice conţinând aspirină şi paracetamol par a fi cele mai eficace şi în general bine tolerate, dar trebuie respectate contraindicaţiile şi cunoscute efectele secundare, mai ales în utilizarea lor prelungită.
- Pot fi asociate antispasticele, precum şi analgeticele opioide (ca de exemplu codeina).
- În lipsa răspunsului se pot prescrie hormoni inhibitori ai ovulaţiei, pe o perioadă însă limitată, de câteva luni; suprimarea ovulaţiei rămâne metoda cea mai eficientă în tratamentul dismenoreei primare. Ca mijloace pot fi folosite contraceptivele orale (estro-progestative, conţinând 20-50 μg estrogeni) din ziua 5 până în ziua 25 a ciclului, active dar mai prost tolerate.
- Este important ca terapia să fie începută o dată cu declanşarea menstruaţiei sau în absenţa cu siguranţă a sarcinii, pentru a evita utilizarea inadecvată a medicaţiei contraindicate în sarcină.
- Pe lângă medicaţia prezentată mai pot fi utilizate vasoreglatoare ca dihidroergotamina, prescrisă la sfârşitul ciclului; nu trebuie neglijată psihoterapia pacientei, subliniindu-se în primul rând „banalitatea" afecţiunii.
- În toate cazurile severe, laparoscopia exploratorie este indicată pentru a nu omite unele cauze de dismenoree secundară, care se pretează la măsuri terapeutice etiologice (16, 28, 61, 66, 79).

Scanned with OKEN Scanner

Durerea premenstruală

Durerea premenstruală, prezentă deseori la femei aparent sănătoase, asociind simptome multiple încadrate în așa-numitul sindrom premenstrual, poate beneficia de măsuri terapeutice aplicate de la caz la caz. În stabilirea conduitei terapeutice se va ține cont atât de aspectele fiziologice, cât și de cele psihosociale ; pacienta având durere premenstruală poate beneficia de :

- psihoterapie (sublinierea naturii benigne a durerii),
- dietă echilibrată și exerciții fizice,
- tranchilizante (diazepam 2 × 2-5 mg/zi),
- administrarea în timpul fazei luteale de alprazolam (Xanax) și fluoxetină (Prozac), în doze relativ mici.

Se pot asocia :

- antidepresive (amitriptilină 50 mg/zi),
- vitamina B_6 (200 mg/zi),
- diuretice (clorotiazid – 3 × 500 mg/zi și/sau spironolactonă – 4 × 25 mg/zi) în timpul săptămânii premenstruale.

Tratamentul hormonal are drept scop compensarea sau contracararea disfuncției endocrine prin administrarea de progestative (noretisteron 2 × 5 mg/zi sau dihidrogesteron 2 × 40 mg/zi) în ultima parte a ciclului sau utilizarea contraceptivelor orale cu efect de eliminare a secvenței ovulatorii (11, 28, 52, 61, 79).

Durerea intermenstruală

Durerea intermenstruală (Mittelschmerz) necesită uneori administrarea de analgetice obișnuite, iar în prezența unei cauze organice va beneficia de tratament etiologic (12, 16, 28).

Durerea postmenstruală

Durerea postmenstruală poate beneficia de analgezice de nivel I, dar în majoritatea cazurilor tratamentul este identic cu cel al endometriozei genitale, care este de obicei cauza durerii (28).

18.3.2. Mijloace terapeutice cu caracter etiologic

Vor fi aplicate după stabilirea cauzei durerii.

18.3.2.1. Litiaza reno-urinară

Tratamentul litiazei renale dureroase se adresează în primul rând calculilor migratori, dar și litiazei renale fixe dureroase necomplicate.

Tratamentul de eliminare a calculilor pielici și ureterali care se pretează la expulzarea prin mijloace medicale se adresează în general calculilor neobstructivi sau parțial obstructivi ale căror dimensiuni nu depășesc 5-6 mm și a căror formă este rotundă sau ovalară.

Măsurile constau în : cură de diureză, administrarea unor spasmolitice, diuretice, AINS, kinetoterapie și administrare de substanțe cu proprietăți de stimulare a secreției unor coloizi de protecție și a altor substanțe mucoide care ipotetic ar putea „lubrifia" căile urinare

(preparate conţinând diverse principii active ale unor plante ca: Rubia tictorium, Arnica montana, Echinacea sp., Equisetum sp. etc.).

18.3.2.2. *Alte măsuri cu caracter etiologic în tratamentul durerii de origine urinară şi genitală*

- Măsuri terapeutice cu caracter etiologic se impun în tuberculoza reno-urinară, bolile parazitare care evoluează cu obstrucţia căilor urinare, fibroza retroperitoneală secundară etc.
- Corectarea chirurgicală a unor anomalii reno-urinare intrinseci sau extrinseci, care evoluează în general cu stază urinară, se impune în: obstrucţia localizată la nivelul joncţiunii pielo-ureterale cauzate de prezenţa unor vase aberante, corectarea chirurgicală prin pieloplastie în caz de sindrom de joncţiune pielo-ureterală etc.
- Fixarea rinichiului în poziţie (nefropexia) se adresează nefroptozei simptomatice care evoluează cu durere poziţională.
- În cazul sindromului venei ovariene care determină durere declanşată de poziţie se practică rezecţia pe cale laparoscopică sau chirurgicală a venei ovariene (16, 27, 60, 67, 69, 72).
- O serie de măsuri se adresează afecţiunilor care evoluează cu distensia capsulei renale şi durere renală necolicativă: procese inflamatorii glomerulare şi tubulo-intestiţiale, nefropatii vasculare, procese compresive mecanice, colecţii subcapsulare, tumori reno-urinare etc. (27, 54, 56, 67-69, 94, 95, 105, 106).
- În durerea hipogastrică de origine vezicală vor fi aplicate măsuri terapeutice cu caracter etiologic specifice cistitelor bacteriene specifice sau nespecifice, litiazei vezicale, tumorilor vezicale sau corectarea tulburărilor endocrine în cazul cistopatiei endocrine (16, 27, 29, 68, 103).
- Durerea uretrală va beneficia de tratamentul etiologic al uretritelor, al supuraţiilor periuretrale şi tratament urologic în caz de stricturi uretrale, tumori, diverticuli uretrali etc. (19-21, 27, 67, 73).
- Durerea funiculo-scrotală beneficiază de tratament etiologic, antiinflamator şi antibacterian în cazul proceselor inflamatorii, iar în cazul torsiunii testiculare, a unei hidatide testiculare sau a cordonului spermatic se impune intervenţia chirurgicală de urgenţă (27, 68, 82).
- Durerea peniană va beneficia de tratament antiinfecţios în cazul unor procese inflamatorii cauzate de boli cu transmitere sexuală, tratament antimicrobian al unor procese inflamatorii supurative, iar în cazul fimozei, parafimozei, litiazei vezicale şi uretrale, tumorilor peniene etc. pe lângă măsuri conservatoare se vor aplica măsuri chirurgicale (13, 68, 78, 82, 86, 91).
- Durerea pelvi-perineală, cauzată frecvent de patologia tumorală, va beneficia de tratament conservator, hormonal în caz de cancer de prostată, iar în afecţiunile inflamatorii vezicale, uretrale şi mai ales a celor prostatice se vor aplica măsuri terapeutice constând în tratament antimicrobian şi/sau antiinflamator (57, 68, 88).

18.3.2.3. *Endometrioza*

Durerea asociată endometriozei beneficiază de tratament cu gonadoliberină (GnRH), antagonişti gonadotropinici, analogi ai GnRH, antiestrogenice, progestative şi tratament chirurgical.

Gonadoliberina

- *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) sau gonadoliberina naturală este un decapeptid produs la nivelul nucleului arcuat al hipotalamusului; în mod fiziologic sau administrat „pulsatil”, stimulează secreţia de gonadotropine (FSH, LH).

Scanned with OKEN Scanner

- Preparatele medicamentoase de sinteză (Kriptocur) injectate timp de 14-21 zile produc ovulaţia şi sunt indicate la femeile cu insuficienţă de FSH şi LH pentru inducerea fertilităţii.
- Administrate în durerea pelvină asociată endometriozei, o dată cu scăderea producţiei de estrogeni, au ca rezultat reducerea sau dispariţia durerii (7, 35, 97).

Antagoniştii gonadotropinici

- Au ca acţiune „principală” inhibarea secreţiei hipofizare de LH de la mijlocul ciclului menstrual.
- Preparatul Danazol (derivat de 17 alfa-etiniltestosteron) are proprietăţi androgenice şi progestative slabe; administrat în doze de 600 mg/zi timp de 3 luni produce scăderea estrogenilor şi creşterea androgenilor, determinând atrofia ţesutului endometrial normal sau ectopic, principala indicaţie a preparatului fiind endometrioza.
- Tratamentul se începe la mijlocul ciclului menstrual, după excluderea sarcinii; iniţial se administrează în doze de 600 mg/zi p.o. în două prize pentru obţinerea amenoreei şi calmarea durerii, iar după o lună de tratament doza se reduce la 400 mg/zi, iar în luna a treia, la 200 mg/zi.
- După un tratament variind între 3 şi 12 luni, simptomatologia dureroasă se ameliorează în 85% din cazuri.
- Antagoniştii gonadotropinici sunt tot mai mult înlocuiţi cu analogi ai GnRH (15, 35, 97).

Analogii gonadoliberinei

- Sunt produşi obţinuţi prin sinteză, care datorită afinităţii mai mari pentru receptori au o potenţă superioară şi un efect mai durabil.
- Produc scăderea estrogenilor şi creşterea tranzitorie a androgenilor datorită acţiunii inhibitoare asupra eliberării gonadotropinelor hipofizare (LH şi FSH) prin fenomen de „down regulation”.
- Au fost sintetizaţi mai mulţi astfel de analogi ai GnRH-ului, dintre care: triptorelina (Triptorelin, Decapeptyl), buserelin acetatul (Buserelin şi Suprecur), goserelina (Goserelin şi Zoladex), nafarelina (Synarel) şi leuprorelina (Leuprolide, Leuprolide acetat depot, Leupreril şi Lupron).
- Injectaţi i.m., s.c. sau prin spray nazal, asigură niveluri active continue de hormoni; utilizaţi în tratamentul durerii pelvine în caz de endometrioză sau suspiciune, determină scăderea durerii perineale, hipogastrice, a dismenoreei şi dispareuniei.
- S-au obţinut rezultate chiar în endometrioza std. III-IV, după laparoscopie, utilizând mastodantrol (15, 44, 62, 84, 97, 101).

Medicaţia antiestrogenică şi progestativă

- Antiestrogenicele antagonizează specific estrogenii şi determină creşterea secreţiei de gonadotrofine.
- Mai utilizate sunt: clomifenul (Clomifene şi Clonid) şi tamoxifenul; clomifenul în doze de 100 mg/zi timp de 5 zile determină creşterea LH şi FSH în plasmă, iar în condiţiile în care sistemul hipotalamo-hipofizar este funcţional, induce ovulaţia în 80% din cazuri.
- Utilizate în tratamentul endometriozei, antiestrogenicele influenţează simptomatologia dureroasă asociată.
- În tratamentul endometriozei se mai utilizează terapia progestativă care influenţează simptomatologia dureroasă; după unii autori eficienţa tratamentului progestativ ar fi chiar superioară comparativ cu terapia cu Danazol sau cu analogi ai GnRH.

- Contraceptivele orale, estrogeno-progestative, sunt de asemenea utile în tratamentul dismenoreei (14, 28, 39, 66, 97, 107).

Tratamentul chirurgical

- În tratamentul endometriozei simptomatice severe, tratamentul chirurgical are un loc bine definit; laparoscopia şi microlaparoscopia sub anestezie locală este, pe lângă o metodă de diagnostic, şi una din modalităţile terapeutice frecvent utilizate în durerea pelvină severă din endometrioză.
- Pe lângă excizia leziunilor endometriale prin laparotomie, în endometrioza minimă sau moderată se utilizează laparoscopia laser, fulguraţia şi vaporizarea ţesutului endometrial ectopic vizibil, combinate în unele cazuri cu neurectomia presacrală pe cale laparoscopică; astfel s-a înregistrat reducerea simptomelor, durerea dispărând în până la 50% a cazurilor tratate prin aceste metode.
- Ablaţia laser laparoscopică a endometriozei s-a dovedit eficientă în combaterea durerii pelvine, ablaţia nervilor uterini nefiind necesar a fi adăugată deoarece, după unii autori, nu aduce beneficii în plus.
- Ovarectomia bilaterală, o dată cu scăderea producţiei de estrogeni, duce la reducerea sau dispariţia durerii pelvine asociate endometriozei (1, 7, 18, 46, 52, 76, 99, 100).

18.3.2.4. Tratamentul durerii pelvine ciclice de cauză organică

Dismenoreea secundară

- Tratamentul dismenoreei secundare este în primul rând cauzal, tratamentul simptomatic fiind identic cu cel utilizat în cazul dismenoreei primare.
- Terapia cauzală a dismenoreei secundare endometriozei se confundă cu tratamentul acesteia, utilizând în principal analogii agonişti ai GnRH, eventual antagoniştii gonadotropinici şi contraceptivele orale.
- Măsurile chirurgicale, de preferat laparoscopia terapeutică, se aplică de la caz la caz:
  - ablaţia ţesutului endometrial în caz de dismenoree secundară endometriozei;
  - dilataţia colului uterin în dismenoreea secundară stenozei de col uterin;
  - în cazuri severe se vor aplica neurectomia laparoscopică a plexului sacral, vaporizarea nervului utero-sacral, simpatectomie presacrală etc. (24, 28, 53, 61, 66, 84).

Durerea intermenstruală

Prezenţa unui sindrom dureros prelungit cu tendinţă de repetare ne obligă să luăm în considerare aplicarea unor măsuri etiologice: tratamentul endometriozei ovariene, al ovarului microchistic, al chistului dermoid, al varicocelului lombo-ovarian, tratamentul antiinfecţios şi antiinflamator al unei salpingite latente (12, 16, 28).

Durerea postmenstruală

Durerea postmenstruală, de obicei cauzată de prezenţa endometriozei, va beneficia de tratamentul acesteia (28).

Scanned with OKEN Scanner

18.3.2.5. Tratamentul durerii pelvine aciclice de cauză organică

- Infecţiile genitale (vaginită, exocervicită, endometrită, salpingită etc.) vor beneficia de tratament antibiotic în funcţie de etiologia acestora, iar hidrosalpingele simptomatic beneficiază de salpingectomie.
- În tratamentul vulvodiniei cauzate de infecţia cu Papiloma virus se practică rezecţia ţesutului vulvar infectat, iar în vulvodinia din sindromul de canal pudendal decompresia nervului pudendal.
- Administrarea de analogi ai GnRH are ca rezultat dispariţia durerii hipogastrice şi dispareuniei cauzate de prezenţa leiomioamelor uterine.
- În durerea pelvină din afecţiunile ligamentului utero-sacral se obţin rezultate în urma ablaţiei chirurgicale sau microlaparoscopice a ligamentului sub anestezie generală.
- În caz de retroversie uterină şi ptoză simptomatică, asociind durere pelvină se practică uteropexie sau histerectomie pe cale vaginală.
- În durerea pelvină cronică datorată aderenţelor perianexiale, peritubare, periovariene sau peritoneale, se practică liza acestora prin microlaparoscopie.
- În obstrucţia joncţiunii pielo-ureterale cu durere iradiată pelvin se practică pieloplastie, cu rezultate în până la 98% din cazuri.
- În sindromul Masters-Allen, prin douglasectomie laparoscopică cu ligamentopexie utero--sacrală se restabileşte anatomia normală a planşeului pelvin, iar durerea prezentă în contextul raportulilor sexuale dispare în până la 75% din cazuri şi se reduce în cca 5% din cazuri.
- Blocarea neurolitică a plexului hipogastric superior la bolnavii cu durere cronică pelvină asociată bolii canceroase dă rezultate favorabile în cca 70% din cazuri (1, 5, 25, 28, 33, 52, 80, 89, 101, 108).

Bibliografie

1. Almeida, O.D.J., Val-Gallas, J.M. – „Office microlaparoscopy under local anesthesia in the diagnosis and treatment of chronic pelvic pain", *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 1998, 5, pp. 407-410.
2. Andrews, S.K., Carek, P.J. – „Osteitis pubis : a diagnosis for the family physician", *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 1998, 11, pp. 291-295.
3. Angelescu, E. – „Examenele bio-umorale ale aparatului urogenital", in I. Sinescu (ed.), *Urologie clinică*, Editura Medicală AMALTEA, Bucureşti, 1998, pp. 42-47.
4. Angelescu, E. – „Examenul clinic al aparatului urogenital", in I. Sinescu (ed.), *Urologie clinică*, Editura Medicală AMALTEA, Bucureşti, 1998, pp. 39-41.
5. Arun, N., Kekre, N.S., Nath, V. *et al.* – „Is open pyeloplasty still justified ?", *Br. J. Urol.*, 1997, 80, pp. 379-381.
6. Bajwa, Z.M., Gupta, S., Warfield, C.A. *et al.* – „Pain management in polycystic renal disease", *Kidney Int.*, 2001, 60, pp. 1631-1644.
7. Barbieri, R.L. – „Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment", *J. Reprod. Med.*, 1998, 43, pp. 287-292.
8. Barratt, S.M., Smith, R.C., Kee, A.J. *et al.* – „Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery", *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2002, 27, pp. 15-22.
9. Bates, B. – *A Guide to Physical Examination and History Taking*, 1991.
10. Battistini, M. – „Vulvovaginitele", in W.Wj. Beck (ed.), *Obstetrică şi ginecologie*, Editura Medicală AMALTEA, Bucureşti, 1998, pp. 259-261.
11. Beck W.Wj. – „Ciclul menstrual", in W.Wj. Beck (ed.), *Obstetrică şi ginecologie*, Editura Medicală AMALTEA, Bucureşti, 1998, pp. 212-213.
12. Beck W.Wj. – „Durerea pelvină", in W.Wj. Beck (ed.), *Obstetrică şi ginecologie*, Editura Medicală AMALTEA, Bucureşti, 1998, pp. 229-236.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19

DUREREA ÎN OBSTETRICĂ ŞI GINECOLOGIE

Dumitru Gafiţanu, Florentina Pricop

19.1. Durerea în obstetrică

Durerea reprezintă reacţia organismului, prin care acesta interacţionează cu stimuli supraliminari, definindu-i astfel faţă de nivelul bazal şi permiţând acţiunea ulterioară a organismului faţă de acest tip de stimuli.

Durerea în domeniul obstetrical reprezintă una dintre cele mai caracteristice forme de durere viscerală, manifestă nu atât ca o reacţie faţă de un stimul extern sau intern, ci mai ales ca o exprimare a unei funcţii fiziologice.

Încă din cele mai îndepărtate timpuri, manifestările dureroase de la naştere au fost menţionate în diverse documente, dar putem considera că prima descriere în domeniul algeziologiei este prezentă în Biblie:

„Femeii i-a zis : voi mări foarte mult suferinţa şi însărcinarea ta, cu durere vei naşte copii şi dorinţele tale se vor ţinea după bărbatul tău, iar el va stăpâni peste tine."

(*Geneza* 3.16)

În acele vremuri îndepărtate, durerea era privită ca fiind ceva normal acceptabil, pentru că era dată de la Dumnezeu, ca răsplată pentru păcatul ispitirii omului. De aceea şi încercările de ameliorare a comportamentului la durere cuprindeau în primul rând incantaţii rituale care, asociate cu diverse băuturi sau arderea unor substanţe, permiteau o oarecare analgezie a durerii la naştere. Aceasta poate fi explicată şi prin crearea unei stări cerebrale cu unde alfa relaxante (prin repetarea ritmică a unor formule rituale), care se asociau cu potenţialul analgetic al subtanţelor folosite.

Combaterea durerii la naştere a constituit o preocupare permanentă de-a lungul secolelor, dar ea a fost eficientă doar în momentul în care a fost abordată de pe principii ştiinţifice, pentru ameliorarea atât a prognosticului matern, cât şi a celui fetal.

19.1.1. Factori condiţionanţi ai durerii

1. **Factorii socio-culturali** par să influenţeze comportamentul la durere într-o măsură mai mare decât percepţia propriu-zisă, care se pare că nu este modificată. Astfel,

Scanned with OKEN Scanner

persoanele de origine mediteraneană reacţionează mult mai expansiv decât cele din zonele nordice, cu reacţii diminuate ca intensitate. Menţionat şi în literatura de specialitate, acest fenomen îl găsim prezent şi la noi, la rromi, al căror comportament atinge uneori laturi agresive, chiar împiedicând actul medical care se crede că ar cauza de fapt durerea (30). Acest tip de reacţie este determinat şi de un nivel cultural extrem de redus şi subscriem opiniei din literatură care subliniază rolul prepoderent al educaţiei faţă de culoarea propriu-zisă a pielii. Aceste observaţii justifică folosirea psihoprofilaxiei în obstetrică, ce conduce la creşterea nivelului de cunoştinţe cel puţin asupra sarcinii şi a naşterii.

2. **Factorii psihologici** determinanţi sunt reprezentaţi de starea psihică din momentul naşterii şi alţi factori emoţionali. Aceştia sunt clar influenţaţi şi de nivelul educaţional; astfel pot fi modelaţi şi deci modulaţi adecvat pentru situaţia de stres care este naşterea. Teama, frica de un eveniment necunoscut personal, cu posibile viitoare complicaţii atât pentru femeie, cât şi pentru viitorul nou-născut, definit extrem de dureros din experienţele altora, fac ca pentru o primipară pragul sensibilităţii dureroase să coboare. Pentru o multipară se poate produce acelaşi fenomen, deoarece experienţa anterioară a unei naşteri complicate, dureroase poate să indice la naşterea prezentă repetarea aceloraşi evenimente. Starea de siguranţă socială, ca şi climatul familial conferit de aportul unui tată atent faţă de evoluţia sarcinii creşte în schimb pragul sensibilităţii dureroase, mai ales dacă acesta participă empatic şi chiar fizic la actul naşterii (condiţii îndeplinite în unele ţări occidentale) (2, 30). Climatul psihologic în timpul sarcinii este extrem de labil influenţat prin contextul hormonal particular, sarcina fiind privită cu potenţial risc pentru făt, mamă şi climatul familial. În plus, oboseala, privarea pe perioade îndelungate de somn (cum se întâmplă în travaliile prelungite, insuficient dirijate) împiedică crearea unui climat cortical tonic în momentul naşterii. Influenţarea acestuia prin intermediul metodelor de psihoprofilaxie ameliorează comportamentul la durere mai ales în cazul multiparelor. Cu toate acestea, studii recente indică faptul că este mai importantă din punctul de vedere al comportamentului la durere încrederea pacientului în medic şi în abilităţile acestuia de a dirija eficient acest eveniment.
3. **Factorii obstetricali** sunt cruciali în determinismului durerii la naştere, care reprezintă rezultanta echilibrului dintre forţele care urmăresc expulzia fătului la exterior şi structurile dure sau moi care îngreunează acest fenomen. Înclinarea braţelor balanţei fie într-un sens, printr-o hiperactivitate contractilă uterină, fie în celălalt, prin împiedicarea expulziei prin distociile de părţi moi, de col sau osoase, deoarece cele două braţe sunt strâns corelate, determină în final creşterea percepţiei dureroase. Acest dezechilibru poate fi realizat şi iatrogen, prin grabă, având în vedere că obstetrica este o specialitate în care principiul este aşteptarea. Durerea ca manifestare a dinamicii mecanismului de naştere este utilă în urmărirea acestuia, uneori suprimarea acesteia împiedicând observarea apariţiei unor complicaţii (cum este ruptura uterină în uterul cicatriceal) (26).
4. **Factori biochimici endogeni**. Au fost propuse mai multe ipoteze care certifică intervenţia unor mecanisme analgetice în timpul sarcinii, prin sinteza de substanţe opioid-like la diverse niveluri ale sistemului nervos. În timpul travaliului s-a găsit creşterea concentraţiei de betaendorfine, betalipotropine şi ACTH, cu maxim în expulzie şi postpartum imediat (12). Aceste substanţe intervin preponderent la nivelul măduvii spinării pe receptorii opioizi tip kappa. Aceste valori mult mai mari decât la femeia negravidă au fost obiectivate la animale la care inducerea durerii prin căldură sau curent electric era obţinută la praguri mult mai înalte, fenomen denumit hipoalgezie sau, mai caracteristic, analgezie indusă de sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

19.1.2. Fiziologia transmiterii dureroase

Durerea are determinanţi diverşi în cursul desfăşurării naşterii, condiţionaţi de diversele etape pe care le parcurge mecanismul de naştere, iar cunoaşterea acestora facilitează abordarea analgeziei cu maximum de eficienţă pentru mamă şi cu influenţe minime pentru făt. Din acest punct de vedere mecanismul de naştere prezintă trei etape, din punct de vedere didactic, deoarece în realitate, cele trei se continuă, blocarea unuia având consecinţe inevitabile şi în planul percepţiei dureroase. În prima perioadă a naşterii se produce sub influenţa contracţiilor uterine ştergerea şi dilatarea colului uterin, asociat cu angajarea prezentaţiei (partea din mobilul fetal care se prezintă la strâmtoarea superioară a bazinului osos, obişnuit craniu). În a doua perioadă a naşterii mobilul fetal trece prin canalul dur şi moale al pelvisului, în a treia etapă este expulzată la exterior placenta împreună cu membranele amniotice, pentru că în ultima perioadă, de lăuzie, este o perioadă de repaus în care gravida trebuie urmărită având în vedere posibilele complicaţii care pot surveni (1, 2, 20).

În prima perioadă durerea poate fi explicată prin mai multe teorii, care au încercat să explice variat algogeneza, fiecare din punctul de vedere al unei posibile intervenţii terapeutice. Astfel s-a presupus că presiunea pe terminaţiile nervoase generate de contracţia miometrului ar putea determina durerea. Contracţia miometrială a fost implicată şi într-o altă ipoteză în care prin ischemie erau generaţi produşi algogeni. A mai fost presupusă o posibilă reacţie inflamatorie a miometrului sau contracţia colului şi a segmentului inferior consecutiv activităţii simpatice declanşate prin teamă, cu probabila intervenţie a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian.

Teoria adoptată în prezent presupune că durerea în această etapă este generată de ştergerea şi dilatarea colului, în plus intervenind şi contracţiile segmentului superior uterin care încearcă să propulseze mobilul fetal împotriva unui obstacol (30). Această teorie pare într-adevăr verificată de faptul că la multipare la care ştergerea colului se produce mult mai rapid (probabil remaniat la naşterile anterioare), durerea este mult diminuată în această etapă. Folosirea unor substanţe cum sunt prostaglandinele (administrate sub formă de gel, local) ajută la ramolirea colului şi determină o perioadă de durere scurtată şi cu intensitate chiar diminuată dacă se modulează adecvat contracţiile uterine. De la nivelul algoreceptorilor cervicali, impulsurile sunt conduse pe fibre A-delta, mielinice cu viteză mare de transmitere, sau pe fibre tip C, amielinice cu viteză mică de transmitere şi specifice sistemului nervos vegetativ (2). Ajunse în plexul uterocervical, îl părăsesc pentru a intra în plexul hipogastric inferior, ulterior mijlociu şi superior. Intră în lanţul toracic simpatic inferior pe care îl depăşesc prin ramurile comunicante şi în final fac sinapsă cu interneuronul din zona viscerosenzitivă medulară de la nivel D10, D11, D12, L1. Tot la acest nivel sunt primite răspunsurile sensibilităţii cutanate de la nivelul dermatoamelor corespondente D10-L1 şi de aceea durerea determinată din sectorul colului uterin este percepută în grade variate la nivelul tegumentelor coloanei lombare dorsale.

În faza de pretravaliu, în care contracţiile uterine se sistematizează, durerea este percepută ca o jenă la nivelul dermatoamelor T11-T12 (2).

În faza activă a travaliului cu contracţii sistematizate de 30-40 s la 3-4 minute interval durerea devine mai intensă iradiind spre regiunea fesieră, abdomenul inferior şi rădăcina coapselor(30).

În perioada a doua a travaliului durerea este determinată de stimularea receptorilor nociceptivi din canalul pelvin sub influenţa progresiei mobilului fetal care comprimă între două structuri dure (cap fetal pe de o parte şi bazin dur de cealaltă parte) părţile moi

interpuse. Tensiunea exercitată pe fascii, muşchi, terminaţii nervoase este transmisă pe calea nervilor ruşinoşi spre segmentele spinale S2-S4. La dilataţie completă prin contracţii cu durată de 50-60 s la 1-1,5 minute interval, când se realizează şi angajarea, şi progresia mobilului fetal, devin mai intense durerile în regiunea lombară, fesieră şi abdominală, începând să fie schiţate şi în regiunea perineală, spre sacrum şi coapse, având caracter de arsură sau colici deosebit de intense. Durerea este maximă când se realizează degajarea capului prin fanta vulvară, datorită bogatei inervaţii a acesteia. Iatrogen, aceasta poate fi accentuată atunci când se realizează epiziotomia, în scopul grăbirii unei expulzii, al protejării unui făt prematur sau pentru a evita traumatismul perineal necontrolat în expulziile precipitate. Durerea prin epiziotomie este mai mare decât cea generată de rupturile spontane ale perineului chiar dacă s-a procedat în ambele cazuri la analgezie locală. Durerea reziduală pentru refacerea acestei plăgi, mai ales în cazul în care a fost efectuată neatent, persistă pentru intervale îndelungate de timp şi poate impieta activitatea ulterioară normală sau echilibrul familial prin afectarea dinamicii sexuale (30).

Perioada a treia, de decolare şi expulzie placentară este marcată doar de uşoare dureri lombare determinate de contracţiile corpului uterin care expulzează la exterior placenta şi anexele fetale.

În perioada de lăuzie imediată pot fi prezente uşoare dureri colicative lombare, generate de contracţiile musculaturii uterine sub influenţa descărcărilor ritmice de oxitocină de la nivel hipofizar.

Localizarea durerii nu este singurul marker al progresiei travaliului. Intensitatea dureroasă indică evoluţia acestuia prin creşterea progresivă în intensitate. Cu toate că este un domeniu al subiectivităţii, au fost studii care au cuantificat durerea în travaliu folosind un dolorimetru pe bază de căldură, obţinându-se o scală de la 1 la 12,5. În prima etapă a travaliului intensitatea variază între 2 şi 7 unităţi, în funcţie de momentul propriu-zis al travaliului, pentru ca la dilataţie completă să atingă 8-9 unităţi, iar la expulzia capului – 9-10,5.

19.1.3. Modificări sistemice asociate durerii obstetricale

Durerea reprezintă principala modalitate de semnalizare a interacţiunii organismului cu stimulii supraliminari. Organismul uman reacţionează prin modificări sistemice apte să-l pregătească pentru luptă sau fugă, răspunzând adecvat la aceşti stimuli. Sarcina este oricum o stare particulară a organismului feminin în care, sub influenţa modificărilor hormonale, sunt realizate modificări specifice la nivelul fiecărui aparat şi sistem care să aibă ca rezultat dezvoltarea intrauterină a unui făt normal morfofuncţional. Durerea care se suprapune pe actul naşterii capătă în acest context specific noi caracteristici, deoarece modificările sistemice sunt modificate de durere sau de analgezia realizată terapeutic.

19.1.3.1. Modificările sistemului cardiovascular

În timpul sarcinii creşte volumul circulant prin creşterea volumului plasmatic şi într-o măsură mai mică creşte volumul globulelor roşii (7). Aceasta poate atinge valori cu până la 50% din volumul efectiv circulant. Creşterea este progresivă între 8 şi 28 săptămâni, după care rămâne constantă până la naştere. Simultan se produce şi creşterea fracţiei de ejecţie şi a frecvenţei cardiace (6). În timpul travaliului se produce o creştere suplimentară determinată de expulzia de la nivelul muşchiului uterin a sângelui în timpul contracţiei. Periferic se produce scăderea rezistenţei vasculare periferice pentru a facilita aportul sanguin la nivel

uterin, fapt observat prin scăderea tensiunii arteriale sistolice şi diastolice. Naşterea presupune o accentuare a efortului depus de muşchiul cardiac, care este mai mare în decubit dorsal decât în decubit lateral stâng – şi este cu atât mai accentuat cu cât sarcina survine într-un context patologic (hipertensiune, diabet zaharat) care modifică microvascularizaţia sistemică şi consecutiv uteroplacentară. În plus, contracţiile uterine determină şi o creştere a valorilor tensionale cu 20-30 mm Hg. Analgezia, în special cea locoregională, induce scăderea efortului cardiac, prin diminuarea tonusului simpatic şi devine astfel eficientă mai ales la gravidele cu patologie cardiovasculară asociată sarcinii, deoarece ameliorează performanţele inimii (28).

19.1.3.2. Modificările aparatului respirator

Începând cu trimestrul III se produce o creştere a frecvenţei respiratorii şi a ventilaţiei alveolare, care au drept consecinţă alcaloză respiratorie prin hipocapnee şi creşterea presiunii parţiale a oxigenului, şi se cuplează cu acidoză metabolică prin eliminarea bicarbonatului la nivel renal (7). În timpul travaliului aceste modificări sunt accentuate, iar scăderea presiunii bioxidului de carbon nu mai stimulează centrul respirator bulbar şi conduce la scăderea presiunii parţiale a oxigenului, mult accentuată în contextul asocierii efectului depresor al opioizilor, fapt care poate afecta oxigenarea şi la nivel fetal. Doar analgezia epidurală diminuează efectul hiperventilator şi ameliorează astfel oxigenarea atât pentru mamă, cât şi pentru făt (6).

19.1.3.3. Modificări gastrointestinale

Climatul hormonal din timpul sarcinii favorizează scăderea peristaltismului intestinal şi gastric. La nivelul stomacului se produce şi o scădere a secreţiei acide şi de pepsină (6). Travaliul influenţează şi aceste funcţii prin creşterea secreţiei de gastrină cu scăderea pH-ului gastric. Scăderea evacuării stomacului, favorizată uneori de administrarea de opioizi, asociată cu acidifierea prin stagnarea alimentelor, creşte riscul pneumoniei de aspiraţie – sindrom Mendelsohn –, mai ales în timpul inducţiei anesteziei generale.

19.1.3.4. Modificări urinare

Sunt marcate de evacuarea lentă vezicală, fapt care în cazul anesteziei generale impune folosirea unei sonde vezicale, pentru a evita retenţia acută de urină (20).

19.1.3.5. Modificări neuroendocrine

Climatul hormonal creat prin apariţia placentei ca organ endocrin modifică şi caracteristicile celorlalte sisteme endocrine. Astfel, hipofiza suferă un proces de hipertrofie şi hiperactivitate care au drept rezultat creşterea activităţii tropilor hipofizari, cu excepţia gonadotropilor. Consecutiv tiroida, paratiroidele şi corticosuprarenalele se hipertrofiază creând stări fiziologice de hipertiroidism, paratiroidism şi corticism (7). Pe acest fond de hiperactivitate în timpul travaliului, prin durere se produce creşterea nivelului hormonilor suprarenalieni, în special noradrenalină. Niveluri circulante cresc între două şi şase ori asociate nivelurilor crescute de cortizol şi ACTH. Creşterea concentraţiilor de adrenalină a fost semnificativă mai ales în travaliile dureroase, şi au fost corelate cu modificările de la nivelul sistemului

cardiovascular la nivelul frecvenţei şi presiunii arteriale (20). Aceste efecte simpatomimetice pot fi blocate eficient prin intermediul analgeziei peridurale, care de altfel îşi realizează efectele prin această modalitate. Scăderea nivelului de catecolamine îmbunătăţeşte performanţele circulaţiei la nivel uteroplacentar şi permite scoaterea fătului din zona de risc hipoxic (4).

19.1.3.6. Modificări neuropsihice

În timpul sarcinii, starea psihică a gravidei variază în funcţie de vârsta gestaţională. În primul trimestru predomină starea vagotonă, pacienta fiind predispusă spre somnolenţă, astenie fizică şi psihică, cu posibile stări de iritabilitate şi nervozitate prin conştientizarea acestei noi stări. În trimestrul doi se realizează un echilibru între starea vagotonă şi simpaticotonă, pentru ca în ultimul trimestru să predomine stările simpaticotone cu influenţe subcorticale. Durerea din timpul naşterii poate influenţa semnificativ starea psihică a parturientei, mai ales în contextul în care aceasta prezenta anterior sarcinii tulburări psihice. Acestea se pot agrava după naştere, aşa cum se pot amplifica şi cele apărute de novo în timpul sarcinii, pe fondul unor manifestări fruste anterioare. Atunci când durerea experimentată este percepută la un prag coborât, mai ales când nu este asigurată o analgezie eficientă, sau măcar o psihoprofilaxie extemporanee (metodă preconizată de şcoala ieşeană de obstetrică), pot apărea tulburări emoţionale la distanţă de momentul naşterii care pot influenţa relaţia fie cu soţul, fie cu nou-născutul. Pentru a evita aceste efecte adverse, orice metodă de analgezie cu respectarea condiţiei de eficienţă este utilă.

19.1.3.7. Modificări metabolice

În timpul sarcinii, metabolismul bazal creşte prin intervenţia hormonilor tiroidieni, în special, pentru a asigura dezvoltarea uterului şi vascularizaţiei utero-placento-fetale, a cordului şi a sistemului respirator. În timpul naşterii acesta creşte suplimentar, ca şi consumul de oxigen (20). Efortul fizic intens din timpul travaliului determină lipoliză şi glicoliză anaerobă, fapt care conduce la ridicarea nivelului de acizi graşi liberi şi lactaţi. Analgezia peridurală prin scăderea efectelor simpatomimetice permite diminuarea acestor fenomene în care acidoza finală maternă se poate repercuta şi în sectorul fetal (30).

19.1.3.8. Modificări fetale

Sarcina creează condiţii pentru ca fătul să se dezvolte în condiţii optime. Circulaţia placentară deţine suficiente rezerve care să permită compensarea la diverse agresiuni în timpul sarcinii. Depăşirea acestora induce o stare de suferinţă cronică cu prognostic letal, uneori prin asocierea stresului din travaliu. Acesta este cauzat de asocierea efectelor metabolice ale alcalozei respiratorii prin hiperventilaţie, acidoză metabolică prin pierderea compensatorie de bicarbonat, hipoxemia maternă şi fetală datorită contracţiei uterine cu reducerea fluxului sanguin în spaţiul intervilozitar. Efectele sistemice ale travaliului se pot răsfrânge asupra fătului, mai ales în travaliile hiperkinetice, în care s-a observat că feţii prezintă o incidenţă crescută traseelor anormale cardiace, iar starea neonatală era influenţată, cu scoruri Apgar scăzute. Factorii care ameliorează circulaţia în spaţiul intervilozitar (prin creşterea volumului circulant) sau îmbunătăţirea perfuziei prin blocajul simpatic al analgeziei peridurale favorizează scoaterea unui nou-născut cu performanţe crescute atât în perioada neonatală, cât şi ulterior.

Scanned with OKEN Scanner

19.1.4. Limite și posibilități ale analgeziei în obstetrică

Femeia naşte de mii de ani, dar naşte în durere, fenomen care poate fi combătut deoarece are efecte benefice atât asupra mamei, cât şi asupra nou-născutului. În obstetrică, ameliorarea durerii este orientată în prezent spre analgezie, adică scăderea parţială sau totală a sensibilităţii dureroase, astfel încât în travaliu să avem participarea unei gravide conştiente, cooperante, care să întărească viitoarea legătură dintre mamă şi nou-născut. Anestezia în schimb asigură pierderea sensibilităţii globale, fapt care pe lângă analgezie induce şi modificări cu posibile efecte adverse asupra mamei sau fătului (1, 11).

Perceperea durerii la nivel periferic prin nociceptorii miometriali este integrată la nivelul formaţiunii reticulate, la nivel talamic şi prin intermediul acestora este modulată la nivel central cortical. Analgezia în diversele ei forme de realizare obstetricală operează în unele puncte ale acestui circuit. În cele ce urmează vom încerca să cuprindem atât acele posibilităţi accesibile obstetricianului, cât şi pe cele care se pot realiza doar cu aportul anestezistului specializat în obstetrică, deoarece aceste preocupări au căpătat un loc deja bine definit.

19.1.4.1. Metoda psihoprofilactică

Este o metodă folosită pe scară largă în ţările dezvoltate, deoarece cu toate că are o eficienţă relativ redusă a ameliorării durerii, asigură o cunoaştere mai bună a fenomenelor din timpul sarcinii şi naşterii, şi prin aceasta cresc coeziunea între mamă şi făt, precum şi în cadrul familiei. Rezultatele studiilor realizate au indicat că:

- 5-10% dintre parturiente nu necesită o metodă suplimentară de analgezie;
- pentru 15-20% dintre parturiente sunt necesare metode farmacologice suplimentare pentru ameliorarea unei dureri de intensitate medie;
- în 70-80% din cazuri durerea nu este influenţată, fiind necesară o analgezie completă şi eficientă, dar comportamentul la durere este micşorat (prin micşorarea fricii) (30).

Eficienţa metodei este amplificată de motivaţia instructorului, participarea emoţională a lui şi a soţului la acest proces, şi mai ales de încrederea pe care o investeşte gravida în echipa obstetricală.

Principiul este inspirat din mecanismul pavlovian al fiziologiei nervoase. La nivelul sistemului corticale semnalele primite din exterior pot interacţiona unele cu altele în sens inhibitor. Diminuarea acestor influenţe prin educaţie stă la baza psihoprofilaxiei (15). Aplicarea se realizează în decursul a şase şedinţe orientate pe trei direcţii:

- Studiul condiţiilor generale de viaţă, climat familial, muncă, financiar.
- Tehnici şi antrenament ce au ca scop blocarea informaţiilor potenţial psihonegative şi aportul de informaţii noi psihopozitive. Aceasta se realizează prin educaţie care trebuie să fie teoretice, lecţii iniţiate precoce, frecvente şi bogate care să nu plictisească gravida cu detalii ştiinţifice inutile, ci să-i aducă informaţii clare despre sarcină, făt şi perioada de lăuzie şi practic este axat spre tehnici de respiraţie, şi mai ales de concentrare asupra respiraţiei, indiferent de tipul acesteia sau de frecvenţă, fapt care are ca scop inhibiţia la nivel central a precepţiei semnalelor dureroase periferice. Efortul fizic este reprezentat de contracţii voluntare ale musculaturii abdominale, la care trebuie urmărită eficienţa, intensitatea acestora şi coordonarea lor în eforturile expulzive, iar pe de altă parte relaxarea musculaturii perineale care, corelată cu primul tip de eforturi, asigură o

expulzie în condiţii optime (15). Perioadele de repaus activ trebuie de asemenea dirijate având rolul recuperării fizice şi psihice din timpul eforturilor contractile. Toate se încadrează în planurile unui antrenament fizic care este urmărit cu perseverenţă pentru atingerea unui scop şi în care forţele sunt economisite pe parcursul efortului. Mediul de desfăşurare al competiţiei finale este sala de naştere, arbitri sunt echipa de analgeziologie, obstetrică şi neonatologie. De aceea, oricine vine în contact cu gravida trebuie să dea dovadă de un comportament şi un limbaj plin de încredere, pozitiv. Aspectul general trebuie să fie psihotropic, atmosfera caldă, din care trebuie eliminate îndemnurile agresive din travaliu ale personalului care asistă.

Este sugestiv că pe un studiu care monitoriza durerea resimţită la epiziotomie, manifestările reziduale erau crescute în cazul în care medicul care realiza epiziorafia intervenea la interval de peste 30 minute de la momentul naşterii.

Structurarea lecţiilor este următoarea:

Lecţia I: luarea în evidenţă şi prezentarea elementelor de anatomie, fiziologie a sarcinii şi naşterii;
Lecţia II: modificări ale organismului matern în sarcină, desfăşurarea travaliului;
Lecţia III: descrierea mecanismului naşterii asociat cu exerciţii de respiraţie lentă, masaj locodolenti;
Lecţia IV: semnificaţia perioadelor întâi şi a doua ale naşterii, împreună cu exerciţii de efort expulziv abdomiopelvin şi perineal;
Lecţia V: repetarea noţiunilor şi exerciţiilor din lecţiile anterioare.

Metoda a fost fundamentată de către Read în Anglia şi dezvoltată de şcoala rusă de obstetrică, pentru ca să fie modificată de către Lamaze. Acesta de altfel modifică şi ritmul respirator, insistând pentru o respiraţie gâfâită, accelerată, care diminuează percepţia dureroasă prin hipercapnee, hipoxie. Însă aceste efecte pot modifica parametrii metabolismului matern, având consecinţe directe asupra metabolismului fetal.

Ca variante ale psihoprofilaxiei au fost iniţiate şi alte metode de intervenţie a percepţiei dureroase la nivelul sistemului nervos central.

Analgezia durerii prin inducerea hipnozei necesită prezenţa unui medic specializat în aceste tehnici care să aibă control necondiţionat asupra subconştientului matern (2). Metoda a fost abandonată deoarece, pe lângă aceste inconveniente, exista riscul inducerii unor tulburări majore psihice ireversibile.

Au mai fost folosite, dar fără o eficienţă obiectivată, analgezia prin training autogen sau folosirea muzicii ca factori de inhibiţie la nivel central a percepţiei dureroase.

Analgezia eficientă la naştere este în schimb cea farmacologică, deoarece doar ea reuşeşte să blocheze efectiv transmiterea impulsurilor dureroase. Pentru a putea fi aplicată, trebuie să îndeplinească anumite deziderate:

- să nu fie nocivă pentru mamă sau pentru făt
- să nu influenţeze negativ mecanismul de naştere
- să realizeze o analgezie suficientă şi eficientă

19.1.4.2. Metode farmacologice

Administrarea parenterală este recomandată având în vedere evacuarea gastrică încetinită din timpul travaliului, care poate impieta farmacocinetica produselor.

Se pot folosi droguri aparţinând mai multor clase, tocmai datorită intervenţiei în diverse puncte ale SNC.

Neuroleptice, mai uzuale sunt folosite din clasa fenotiazinelor: clordelazină (cp. 25 mg, fiole 25 mg/2 ml), levopromazină (cp. 25 mg, fiole 25 mg/2 ml), prometazină (cp. 30 mg, fiole 50 mg/2 ml), care prin modularea tonusului neurovegetativ sunt eficiente mai ales în asocierile din cocteilurile litice.

Anxiolitice de tipul meprobamat (Meprobamat, cp. 400 mg) sau hidroxizin (Hidroxizin, cp. 25 mg, fiole 100 mg/2 ml) diminuează influenţele neurovegetative mai ales la gravidele cu un comportament exagerat la durere. Prin efectele antiemetice şi antihistaminice, este eficient mai ales în faza de latenţă şi început de travaliu. Hidroxizin fiole de 100 mg se administrează intramuscular 1/2 fiolă la 3-5 ore.

Analgetice opioide:

- *Petidina*, condiţionată ca Mialgin (fiole 100 mg/2 ml), eficientă în faza activă a travaliului, la o dilataţie de 2-4 cm, deoarece în pretravaliu poate bloca iniţierea acestuia, iar tardiv îşi poate manifesta efectul la făt, mai ales multipare la care travaliul evoluează mult mai rapid. Administrarea se poate realiza fie intramuscular, 1 fiolă la trei ore în asociere cu 1 mg atropină şi o fiolă de papverină, dar având precauţia să fie administrată la un interval de aproximativ 6 ore înaintea expulziei, deoarece intră în circulaţia fetală cu maxim de concentraţie la 2-4 ore de la administrare şi cu risc de depresie respiratorie la făt (2). Administrarea intravenoasă permite un pasaj mai rapid şi în concentraţii mai mari la făt şi se realizează în perfuzie de glucoză 5% cu 25 mg clorpromazină şi 0,25 mg atropină. Efectele adverse la mamă sunt reprezentate de greaţă, vărsături (combătute prin asocierea atropinei), hipotensiune sau depresie respiratorie. Efectul advers manifest la făt poate fi combătut prin folosirea antogoniştilor opioizi de tipul naloxonului 0,01 mg/kgc.
- *Pentazocina (Fortral, cp. 50 mg, fiole 30 mg/ml)* este un opioid agonist-antagonist cu acţiune mediată prin receptorii k şi μ, condiţionat sub formă de fiole de Fortral (30 şi 50 mg). Efectele adverse mai reduse comparativ cu ale petidinei (greaţă, vărsături diminuate, nu induce hipotensiune şi depresie cardiorespiratorie) îl fac preferabil în etapa de pretravaliu şi fază activă, deoarece produce şi o uşoară creştere a activităţii muşchiului uterin asupra tonusului şi intensităţii contracţiei. În plus, este evidenţiabil şi un efect relaxant asupra colului care intervine în facilitarea dilataţiei. Un avantaj deosebit de important este faptul că nu influenţează cordul fetal. Se poate administra intramuscular o fiolă la 3-5 ore sau intravenos 2-4 fiole în 500 ml ser glucozat 5%. Precauţii la administrarea intravenoasă, care trebuie făcută lent, pentru a nu induce depresie respiratorie. Este contraindicat la gravidele cu hipertensiune de sarcină, convulsii sau hipertensiune intracraniană.

19.1.4.2.1. Analgezia locală

Abordabilă pentru obstetrician este şi *analgezia locală*, care evită administrarea unor droguri cu influenţe sistemice asupra mamei şi fătului şi asigură participarea mamei la desfăşurarea travaliului. Această metodă impune folosirea **anestezicelor locale** (xilină, cloroprocaină, bupivacaină) cu anumite particularităţi de farmacocinetică. Aceasta este determinată de locul de injectare şi vascularizaţia acestuia, modificabilă de asocierea adrenalinei care prelungeşte astfel timpul de acţiune, doza administrată şi, nu în ultimul rând, de proprietăţile fizico-chimice ale substanţei (17). Concentraţiile uzuale variază între 0,5% pentru bupivacaină pentru analgezia peridurală şi 1-2% pentru lidocaină, cloroprocaină pentru infiltraţii locale, iar pentru analgezie peridurală, 1,5-3%. Modalităţile de realizare sunt variate, în funcţie de etapa de desfăşurare a travaliului.

Blocul paracervical, puţin utilizat în prezent deoarece, prin absorbţia soluţiei anestezice influenţează cordul fetal prin bradicardie. Este eficient pentru perioada de dilataţie, mai ales

în distociile dinamice, când după reperarea colului şi asepsia acestuia se injectează paracervical oblic în afară la orele 3 şi 9 câte 10-20 ml procaină 0,5% sau xilină 1% (7).

Infiltraţia lomboaortică, prin tehnica preconizată de Aburel, fiind utilă mai ales în travaliile hiperkinetice. Se recomandă infiltraţia unilaterală stângă în dreptul apofizei spinoase L2, oblic şi înăuntru spre corpul vertebral al acesteia. Accidentele posibile, în special materne, au dus la limitarea folosirii acestei tehnici (1).

Infiltraţia perineului (2). Este abordabilă în momentul expulziei şi se poate realiza pe două căi :

- transvaginal, folosind ca ghid degetele în contact cu spina sciatică, acul se retrage şi este împins uşor în afară pentru a trece prin rezistenţa ligamentului mic sacrosciatic până în ţesutul din spatele acestuia. După aspiraţie sunt injectate câte 20 ml de anestezic local de fiecare parte ;
- transperineal, se introduce acul la unirea a 1/3 externă cu 2/3 mijlocie a liniei dintre tuberozitatea ischiatică şi anus. Degetele mâinii stângi ghidează actul spre spina sciatică şi avansează progresiv, de fiecare dată injectând câţiva mililitri, iar apoi, după poziţionare şi aspiraţie, se injectează 10 ml de anestezic local de fiecare parte.
- tehnica Aburel îmbunătăţeşte abordul transperineal cu infiltrarea planurilor superficiale. Se intră la 1/2 distanţă dintre comisura vulvară posterioară şi tuberozitatea ischiatică şi se orientează acul spre labia mare, spre anus, spre tuberozitatea ischiatică de partea opusă, şi apoi în profunzime se practică infiltraţia nervilor ruşinoşi, de fiecare dată cu câte 10 ml, apoi repetându-se pe partea opusă. Este abordabilă atât pentru analgezia la naştere, cât şi pentru intervenţii asociate ca epiziotomii/rafii, chiar extracţii instrumentale a fătului. Principalul dezavantaj este faptul că poate scădea activitatea uterină care impune dirijarea activă a eforturilor expulzive de către obstetrician.

Infiltraţia perineului se poate realiza doar pe viitoarea linie de epiziotomie, dar analgezia în acest caz este tardivă, uneori ineficientă şi deci nu răspunde premiselor unei analgezii obstetricale.

Complicaţiile acestor tehnici sunt reprezentate la mamă de reacţii toxicoalergice la anestezice, hematoame genitale, infecţii prin puncţii rectale, iar la făt hipoxie fie prin pasaj transplacentar după reabsorbţie în circulaţia generală sau prin prelungirea travaliului peste limitele rezervei placentare.

19.1.4.2.2. Analgezia/anestezia regională

O prezentăm separat deoarece ea este abordabilă doar din punct de vedere anestezic, colaborarea între obstetrician şi anestezistul specializat pe obstetrică fiind obligatorie pentru beneficiul pacientei. Modalităţile de realizare sunt multiple, dar cea unanim folosită în prezent este *analgezia peridurală* cu variantele ei.

Avantajele acesteia sunt multiple, conform centrelor care aplică de rutină aceste tehnici (11) :

- eficienţă completă în abolirea percepţiei dureroase ;
- evită riscurile anesteziei generale ;
- prin blocaj simpatic scade efectele sistemice ale percepţiei dureroase la mamă şi consecinţele nocive ale percepţiei acestora la făt ;
- efectuată adecvat, nu influenţează dinamica travaliului ;
- poate fi adaptată şi pentru cazul unei cezariene de urgenţă ;
- asigură participarea mamei la procesul naşterii.

Dezavantajele sunt relative în prezenţa unui anestezist cu experienţă :

- abolirea reflexului de împingere poate fi depăşită prin dirijarea eforturilor expulzive de către obstetrician ;

- blocajul vasomotor poate induce hipotensiune, combătută printr-o perfuzie eficientă;
- nu este aplicabilă în caz de coagulopatie prin riscul de hemoragie intrarahidiană;
- poate fi urmărită doar în condiţii de spital;
- reacţiile sistemice pot fi evitate prin precauţia injectării intravenoase;
- anestezia totală în cazul injectării subarahnoidiene a unei cantităţi mai mari de anestezic decât la anestezia intrarahidiană poate duce la stop cardiorespirator poate fi prevenită prin injectarea unei doze-test de anestezic cu adrenalină care semnalizează prezenţa cateterului subarahnoidian (11).

Modalităţi de realizare:

Analgezia periduraIă lombară poate fi realizată în două variante. Particularităţile de tehnică sunt specifice anesteziei şi de aceea vom încerca să privim doar modul în care acestea pot fi interpretate din punct de vedere obstetrical.

Analgezia peridurală continuă este varianta cea mai potrivită deoarece foloseşte doze minime de anestezic şi prin monitorizarea dozelor administrate permite evitarea efectului de relaxare perineală care în trecut ducea la blocarea mecanismului de naştere şi impunea folosirea forcepsului. Tehnica începe prin injectare pentru analgezia pentru T10-T11, apoi este extinsă către segmentele sacrate, în momentul în care se realizează angajarea capului. Efectul anestezic începe pentru fibrele neurovegetative, urmează cele senzitive (termice, dureroase, tact şi presine) şi în final fibrele motorii (6, 30). Analgezia peridurală prin doze intermitente era eficientă analgezic, dar riscurile erau crescute, fiind reprezentate de analgezie spinală totală, depresie fetală, abolirea reflexului de împingere, fapt care au impus folosirea tehnicii continui. Administrarea continuă poate fi realizată şi prin folosirea de pompe, care, în plus, realizează niveluri constante ale analgeziei şi diminuează efectele adverse. Analgezia peridurală ca o variantă poate fi combinată cu tehnica epidurală cu eficienţă mult crescută. Indicaţiile analgeziei peridurale sunt determinate de (25):

- analgezia maternă de rutină sau în condiţii de agitaţie psihomorie
- declanşarea travaliului
- proba de naştere şi distocii de col
- suferinţă fetală cronică
- hipertensiune indusă gestaţional.

În discuţie poate fi luată folosirea ei în:

- prezentaţia pelvină
- sarcina gemelară
- uterul cicatriceal.

Contraindicaţii:

- fetale, suferinţa fetală acută
- materne, tulburări de coagulare, patologie neurologică evolutivă, infecţia zonei de puncţie, refuzul pacientei.

Complicaţiile sunt reprezentate de hematoame sau abcese peridurale, dorsalgii şi cefalee, fenomene de compresiune a nervilor cranieni.

Analgezia intrarahidiană nu este utilă în naşterea naturală datorită ineficienţei controlului şi a duratei sale. Principalul avantaj este însă rapiditatea şi calitatea analgeziei obţinute (21). Nivelul anesteziei depinde de soluţia injectată, densitatea acesteia, locul de injectare.

Indicaţia principală este reprezentată de operaţia cezariană, mai ales dacă gravida a ingerat recent alimente, permite o bună relaxare musculară, efectele adverse fiind date în special de hipotensiune şi cefalee, uneori dificil de controlat în postoperator. Este utilizabilă şi la gravidele obeze sau cu afecţiuni respiratorii ce pot împiedica intubaţia. Contraindicaţiile sunt date de cefalee rebele în antecedente, stări psihotice, boli sau malformaţii ale coloanei veretebrale şi învelişurilor sale.

19.1.4.2.3. Analgezia inhalatorie

Analgezia inhalatorie se realizează prin autoadministrare. Se foloseşte în special protoxidul de azot în asociere cu oxigenul 50/50, amestec care se administrează înainte de debutul contracţiei, chiar de către parturientă (2, 6). Analgezia obţinută este de eficienţă relativă, nivelurile analgetice fiind atinse la doze anestezice care pot afecta starea de conştienţă a pacientei. Principalul dezavantaj este potenţialul exploziv al protoxidului. Influenţa asupra fătului este minimă dacă înaintea expulziei se întrerupe administrarea cu 4-5 minute. Folosirea Halothanului permite realizarea unor manevre intrauterine ce necesită un grad de relaxare uterină pentru versiune internă cu mare extracţie, decolare manuală de placentă, reducerea inversiunii uterine, embriotomie.

Anestezia generală este şi în prezent una dintre cele mai adoptate tehnici anestezice în obstetrică. Ea trebuie realizată doar de căte anestezist, singurul competent să îi urmărească evoluţia şi să intervină la posibilele efecte adverse sau complicaţii. Avantajul principal este determinat de uşurinţa administrării şi eficienţa analgeziei. Principalul dezavantaj rămâne riscul pneumoniei de aspiraţie şi necesitatea administrării doar în condiţii de spital. La noi se preferă această metodă în special pentru operaţia cezariană, unde oferă şi relaxare musculară, cu riscul potenţial de pasaj al diverselor droguri în circulaţia fetală. Precauţii trebuie luate în cazul ingestiei recente de alimente care impun fie evacuarea stomacului, fie IOT (2, 6).

19.1.4.2.4. Alte posibilităţi de abordare analgezică

Acupunctura presupune influenţarea meridianelor energetice în anumite puncte pentru a obţine analgezie. Astfel, stimularea fibrelor subţiri A delta prin acele de acupunctură duce la inhibarea transmiterii dureroase prin fibrele tip C, amielinice ce transmit durerea difuz prin aşa-numitul mecanism de poartă. Eficienţa este relativă şi ţine în primul rând de experienţa celui care o utilizează, strict legată de abilitatea lui de a înţelege un alt fel de medicină.

Stimularea electrică cutanată, folosind curenţi de intensitate redusă, se pare că are o eficienţă mai mică în analgezie, intervenind mai ales stabilizarea travaliului în parametrii optimi (24).

19.1.4.3. Posibilităţi de abordare analgetică

Posibilităţile de abordare analgetică sunt determinate de momentul travaliului în care ne găsim. Metoda psihoprofilactică este utilă pentru toate variantele, deoarece informează gravida despre evoluţia unui travaliu şi despre variantele de abordare a acestuia (2, 11, 15, 20).

În pretravaliu, în prezenţa unor contracţii uterine în curs de sistematizare şi în absenţa modificărilor de col: sedare uşoară Hidroxizin, Atarax cu sau fără Ciclo/Fenobarbital (induc somnul fără a modifica travaliul).

În condiţii de naştere declanşată, în prima etapă a travaliului:

- Dilataţie sub 5 cm la primipare, sub 3 cm la multipare:
  1. administrare intravenoasă în perfuzie cu ser glucozat 5% a următoarelor cocteiluri litice:
     - petidina (1-2 fiole) şi prometazină (1 fiolă) şi scobutil (1 fiolă) sau
     - petidină (1-2 fiole) şi clorpromazină (1 fiolă) şi atropină (1 fiolă);
  2. administrare intramuscular:
     - petidină (1/2-1 fiolă) şi atropină (1 fiolă) şi papaverină/scobutil (1 fiolă)
     - efectele sunt urmărite prin asocierea în perfuzie de oxitocin 1%, 5 UI în 500 ml ser glucozat 5%, strict monitorizat în funcţie de numărul de picături şi contractilitate;
  3. analgezie inhalatorie;
  4. analgezie peridurală eventual continuă cu stabilizarea nivelului de analgezie la T10-T11.
- La o dilataţie a colului de peste 3-5 cm, sunt abordabile următoarele metode analgetice:
  1. analgezie peridurală cu variantele ei continuă sau asociată caudală;
  2. analgezie inhalatorie;
  3. infiltraţia lomboaortică tip Aburel, rar utilizată în prezent.
- În expulzie, pot fi aplicate:
  1. analgezia peridurală;
  2. analgezia nervilor ruşinoşi sau în H tip Aburel, ambele variante putând fi folosite şi pentru diferitele tehnici de extracţie instrumentală;
  3. analgezia locală a traiectului de epiziotomie, ineficientă pentru oricare alt tip de intervenţie.

Intervenţiile obstetricale (aplicaţii de forceps, versiuni interne cu mare extracţie, embriotomii) impun folosirea (11, 15):

1. analgezie peridurală
2. analgezie inhalatorie cu halothan
3. analgezie rahidiană.

Operaţia cezariană se poate realiza în condiţii de (1, 2, 11, 15):

1. anestezie generală cu intubaţie orotraheală
2. anestezie rahidiană sau peridurală mai ales în varianta continuă
3. anestezie locală, preferată pentru că nu influenţează fătul, nu conferă uneori o relaxare musculară eficientă şi nici un nivel suficient de analgezie. În plus, impune folosirea unei preanestezii ample (clorpromazină, prometazina, petidină) care să inducă gravidei linişte şi protecţie neuropsihică.

Tehnicile sunt variate, mergând de la infiltrarea tegumentelor fie pe un câmp întins faţă de linia de incizie (tehnica Frinovsky, Hershenson), fie doar pe linia de incizie (Vîşnevsky sau Aburel, Dobrovici), urmând apoi infiltrarea consecutivă a planurilor subaponevrotic, peritoneal abdominal şi uterin, parametrial (tehnica Dobrovici).

19.1.4.4. Durerea fetală, posibilităţi de interpretare

Fătul este un călător care participă activ la actul naşterii sale. Şi în timpul sarcinii el resimte stresul mamei, alimentaţia acesteia, toxicele pe care le consumă (alcool, tutun, cafea, diverse droguri). El reacţionează pozitiv doar la vocea mamei, celelalte sunete neinfluenţându-l. Transmiterea durerii se face prin fibrele de tip A delta şi C, care la făt nu sunt complet

maturizate, la fel ca şi structurile supramedulare, talamice sau reticulate. Concluzia este că fătul nu percepe durerea, dar este influenţat de toate modificările sistemice pe care le resimte mama sub influenţa durerilor. În condiţiile în care putem considera durerea nu numai ca o semnalizare a unui stimul supraliminar, dar şi o reacţie a organismului la acesta putem crede că fatul se comportă ca şi cum ar simţi durerea declanşată de traumatismul său prin contact cu bazinul matern. Este deci perfect justificat să dorim şi să intervenim eficient în combaterea durerii la mamă pentru ca şi fătului să îi fie mai bine.

19.2. Durerea în ginecologie

19.2.1. Generalităţi

În ginecologie există trei mari sindroame: hemoragia, durerea şi leucoreea, pe care le întâlnim în patologie ca manifestări unice sau în diferite asocieri.

Durerea, ca singură manifestare este un act fizic perceput între senzaţie şi conştiinţă ce îmbracă forme de plexalgie localizată la nivel pelviperineal cu iradiere lombosacrată şi spre celelalte organe din micul bazin asociată sau nu cu iradieri la nivelul membrelor inferioare. Adeseori se întâlneşte hiperalgia, o durere exagerată explicată de modificări intime la nivel celular.

19.2.2. Frecvenţă

Se estimează că o femeie consultă un medic pentru durere pelvină în 35% din cazuri în SUA, în 52% din cazuri în Anglia, iar Vrobel şi Dchos citaţi de Klimentdau dau un procent intermediar de 47%.

19.2.3. Fiziopatologie

Substratul fiziopatologic este realizat de bogata inervaţie a pelvisului şi a organelor pelviene prin plexurile nervoase rahidiene: sacrat, ruşinos, sacrococcigian şi sistemul nervos simpatic prin plexul hipogastric şi presacrat ce realizează o lamă sacro-recto-genitală ce tapetează pelvisul la care se adaugă bogata circulaţie arterio-venoasă pelvină.

Considerăm că din această mutitudine de entităţi se încadrează în capitolul durerea cu punct de plecare ginecologic următoarele entităţi anatomo-clinice: durerea ciclică, durerea cronică şi cea din cancerul genital.

19.2.4. Clasificare

Durerea pelvină poate fi acută sau cronică, intermitentă sau continuă, simptom izolat sau în contextul unor afecţiuni specifice.

1. Durerea ginecologică:
   - Acută: sarcina extrauterină, salpingita acută, torsiunea de ovar;
   - Ciclică: dismenoreea, sindromul intermenstrual, endometrioza;

- Cronică : sechele inflamatorii, leziuni arhitecturale, afecţiuni genitale, leziuni iatrogene, dispareunia ;

2. Durerea cu punct de plecare urinar : cistita, calculoza, ectopia renală, infecţiile sistemului urinar ;
3. Durerea cu punct de plecare digestiv : apendicita, ileita şi diverticulita, cancerul rectosigmoidian, ocluzia joasă (22) ;
4. Durerea de cauză vasculară : congestia pelvină, tromboflebita pelvină ;
5. Durerea cu punct de plecare osteoarticular ;
6. Durerea psihogenă ;
7. Durerea din cancerul genital ;

19.2.5. Durerea ginecologică ciclică

19.2.5.1. Dismenoreea

Definiţie. Dismenoreea, denumită şi algomenoree, este un sindrom dureros ce însoţeşte sau precedă menstruaţia asociată sau nu cu elemente neurovegetative.

Frecvenţă. Incidenţa variază după statistici între 8% şi 50%. Clasic, se consideră că una din cinci femei a prezentat sau prezintă menstre dureroase (8).

Clasificare. Se descriu două forme :

- Dismenoreea primară, ce apare o dată cu prima menstră sau dismenoreea primară întârziată ce se instalează după un timp în relaţie cu prezenţa ciclurilor ovulatorii şi a unui endometru stimulat luteinic.
- Dismenoreea secundară sau organică are ca suport o patologie uterină, anexială, o boală inflamatorie pelvină etc. (3).

Ca evoluţie, dismenoreea primară se ameliorează şi dispare după căsătorie sau naştere, dismenoreea secundară urmează evoluţia afecţiunii cauzale.

Fiziopatologie. Numeroase teorii, unele vechi de pe vremea lui Hipocrat, încearcă să explice fenomenele complexe ce caracterizează această entitate. Există însă multe necunoscute. Se discută ereditatea (demonstrată în 50% din cazuri), malformaţiile uterine, anteflexia şi retroflexia uterină exagerată, ce pot determina un spasm la nivelul sfincterului cervicoistmic cu evacuare dificilă a sângelui menstrual şi apariţia contracţiilor uterine puternice şi foarte dureroase.

Teoria ischemică încearcă să explice instalarea dismenoreei printr-un spasm vascular însoţit de fenomene ischemice şi vascularizaţie locală insuficientă, la care se poate adăuga un tonus de bază crescut cu instalarea unor contracţii uterine anarhice foarte dureroase.

Ciclicitatea este explicată de unii autori prin dezechilibre endocrinice şi acumulare de prostaglandine PGE 2 şi PGF 2 (3).

Rolul cortexului este evident ; dismenoreea primară apare întotdeauna într-un context psihoafectiv, neurovegetativ şi sociocultural particular.

În dismenoreea membranoasă, formă particulară caracterizată de acumulare de cheaguri şi fragmente de endometru dezvoltat în exces, eliminarea „mulajului" prin canalul cervical va determina dureri colicative de intensitate mare urmate de hemoragie.

Forma congestivă a dismenoreei se manifestă prin dureri hipogastrice ce preced cu câteva zile menstra şi dispar o dată cu instalarea ei.

Clinică. Este o manifestare polimorfă ce are ca simptom principal durerea şi un disconfort psihoafectiv major. Sediul durerii este hipogastric cu iradiere perineală, rectală, lombo-sacrată şi abdominală joasă, uneori coborând la nivelul membrului inferior. În raport cu menstra o acompaniază şi se atenuează progresiv, o precedă cu câteva zile sau ore şi dispare o dată cu apariţia sângeroasă sau se instalează tardiv în ziua a doua sau a treia (3, 23).

Caracterul durerii cel mai frecvent este de tip spasmodic, colicativ, dar poate îmbrăca şi o formă congestivă de tensiune în tot micul bazin, de obicei precedată de un sindrom premenstrual de intenstitate crescută.

Simptomatologia asociată: digestivă (greţuri, vărsături, inapetenţă), edeme, creştere în greutate, angorjare mamară, cefalee, disconfort şi tulburări psihice etc.

Examenul local nu evidenţiază o patologie genitală, iar investigaţiile paraclinice nu furnizează date suplimentare pentru diagnostic.

Tratament. În toate cazurile se recomandă iniţial ca tratament simptomatic: repaus, antispastice, antalgice la care se asociază individualizat antiprostaglandinice (aspirină, indometacin, fenilbutazonă), progestative (Duphaston, Utrogestan), contraceptive minidozate (tip Logest). Acupunctura şi psihoterapia pot fi încercate în unele cazuri (3). Tratamentul chirurgical (dilataţia cervicală sau rezecţia de nerv presacrat) este proscris.

19.2.5.2. Dismenoreea secundară sau organică

Această formă apare la femei în plină activitate genitală, cu cicluri regulate ovulatorii sau după un eveniment declanşator: avort, naştere, proces inflamator pelvin etc. Dismenoreea este întotdeauna asociată cu altă simtomatologie caracteristică afecţiunii de bază.

Etiologie. Sunt incriminate afecţiuni genitale variate: endometrioza, patologie uterină (fibromatoza uterină, polipoza, sinechia uterină, malfomaţiile uterine, tulburările de statică), DIU, sechele inflamatorii pelvine, afecţiuni ovariene etc.

Clinica. Diagnosticul are la bază o anamneză corectă ce trebuie să stabilească evenimentul declanşator al durerii, caracterul acesteia şi restul simptomatologiei care o însoţeşte. Examenul local şi investigaţiile paraclinice va stabili diagnosticul etiologic şi protocolul terapeutic (8).

19.2.5.3. Sindromul intermenstrual

Definiţie. Durere ciclică de intensitate medie în perioada ovulatorie, localizată într-una din fosele iliace.

Etiopatogenie. Durerea este explicată de o exagerare a fenomenelor fiziologice ce însoţesc ponta ovulară. Ca factori favorizanţi pot fi discutaţi: sedentarismul, nivel socio-economic ridicat, constituţie longilină, distrofie ovariană micropolichistică, distonie neurovegetativă.

Clinică. Simptomul principal este durerea pelvină unilaterală într-una din fosele iliace de intensitate mică în ziua a 12-a, a 16-a a ciclului menstrual, la care se asociază o pierdere de gleră cervicală abundentă sau chiar pierderi sanguinolente, „menstra din ziua a 15-a", la care se asociază sau nu un meteorism abdominal (3).

Examenul local evidenţiază un col uterin cu orificiul exterior întredeschis prin care se elimină o secreţie gleroasă abundentă sau sânge modificat, închis la culoare. Parauterin se palpează ovarul mărit de volum, foarte dureros.

Examenul ecografic evidenţiază un ovar cu caracter distrofic şi un folicul mare de tip preovulator.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferenţial se face cu apendicita acută, chist ovarian complicat sau torsiunea de anexă.

Evoluţia este favorabilă, se amendează în 24-48 ore. Recidivele sunt frecvente.

Tratamentul este simptomatic: antispastice, antalgice, psihoterapie, blocajul ovulaţiei timp de 4-6 luni cu progestative sau minipilule (3).

19.2.5.4. Endometrioza

Definiţie. Prezenţa de focare de endometru ce conţin glande şi corion citogen în afara cavităţii uterine.

Clasificare. Se descriu două forme:

- endometrioza internă sau adenomioza uterină – focarele se găsesc în interiorul muşchiului uterin şi se asociază frecvent cu fibromatoza uterină, chist de ovar sau hiperplazia de endometru;
- endometrioza externă, în care focarele se pot găsi intraperitoneal (pe ovar, ligamentele uterosacrate, ligamentele largi, trompe, peritoneul pelvin, fundul de sac Douglas, spaţiul rectosigmoidian, viscere intrapelvine), extraperitoneal (la nivelul colului uterin, vagin, cloazonul rectovaginal, perineu, vulvă, cicatrice, abdominale) şi localizări la distanţă (pulmon).

Frecvenţă. Atinge valori de 15% dintre femei, prezentând localizări intraperitoneale în endometrioza externă şi 15-20% evidenţiabilă pe piesele de histectomie, pentru endometrioza internă.

Patogenia nu este complet elucidată. Se discută:

- teoria implantării (refluxul sângelui menstrual prin trompe, ce poate antrena mici fragmente de endometru adult care se grefează intraperitoneal, sau după intervenţia chirurgicală pe uter);
- teoria metastatică (pe cale venoasă sau limfatică, mici fragmente pot fi transportate la distanţă);
- teoria predispoziţiei genetice;
- teoria lui Cullen explică forma internă a endometriozei (cu miometru cu rezistenţă diminuată datorită naşterilor sau avorturilor, poate fi penetrat de cordoane ce provin dintr-un endometru hiperactiv).

Focarele de endometru vor reacţiona la stimuli hormonali la fel ca endometrul intracavitar, vor prolifera în prima parte a ciclului, se vor decidualiza în partea a doua şi descuama cu hemoragie *in situ* în timpul menstrei. Aceste modificări vor fi acompaniate de un sindrom dureros de o mare variabilitate de manifestări, mai ales forma externă a endometriozei (9).

Clinica. Endometrioza externă se întâlneşte la femei tinere între 25 şi 35 ani, nuligeste sau cu sterilitate. Simptomatologia este diversă şi necaracteristică. Simptomul comun este durerea şi se poate manifesta sub formă de dismenoree primară, dismenoree tardivă în peste 10% din cazuri, dispareunie (în localizările istmice sau de la nivelul ligamentelor uterosacrate), algii rectale şi postcoitale. Sterilitatea însoţeşte afecţiunea în aproape 40% din cazuri, iar în endometrioza internă în 30% din cazuri se asociază hemoragia sub formă de menometroragii. Există şi evoluţii asimptomatice descoperite întâmplător celioscopic sau intraoperator (3, 23).

Examenul local este necaracteristic. Este normal în formele micronodulare, difuză, palparea unor formaţiuni uterine în adenomioză sau anexiale în endometrioză ovariană şi tubară; prezenţa de noduli albaştri diseminaţi la nivelul colului, vaginului, perineului.

Examenul paraclinic – sunt deosebit de utile pentru diagnostic: histerosalpingografie, ecografie, dar mai ales coeliosopie.

Tratamentul este diferenţiat pentru cele două forme. În endometrioza externă se încearcă blocarea ovulaţiei şi a menstrei în scopul obţinerii unei atrofii a endometrului şi deci şi a focarelor ectopice. Se pot folosi: contraceptive cu progestative de sinteză, 3-6 luni, Danazol sau analogi de LHRH. Tratamentul chirurgical, conservator de preferat coelioscopic la femeile tinere sau radical la femeile cu adenomioză peste 40 de ani ce nu au răspuns la tratament medical (3).

19.2.6. Durerea genitală pelvină cronică

19.2.6.1. Generalităţi

Durerea pelvină cronică este o boală de sine stătătoare, care nu se vindecă, doar se ameliorează sub o conduită eficientă şi de lungă durată. Este descrisă ca un sindrom dureros persistent cu variate modificări ale sistemului nervos central, periferic şi local ce pot realiza fenomene de autoîntreţinere şi amplificare senzitivă. Se manifestă sub formă de plexalgii utero-ovariene cu senzaţie de arsură, torsiune în fosele iliace şi iradieri pe traiectul nervului obturator şi în regiunea lombară sau sub formă de plexalgii pelvine cu dureri surde continui sau cu exacerbări situate în etajul inferior al abdomenului, cu iradieri în tot pelvisul, frecvent accentuate de menstră.

Definiţie. Sindrom algic pelvin cronic persistent ce evoluează în puseuri şi care nu răspunde la metodele de tratament convenţionale.

Patogenia sindromului este dificil de interpretat. Polimorfismul manifestărilor şi evoluţia lor variabilă în timp nu pot fi explicate numai de leziunile restante localizate la nivelul ţesutului celular subperitoneal după puseuri anterioare. Ca factori de risc sunt discutaţi: persoanele în grupul de vârstă între 30 şi 35 ani sunt cele mai afectate, fără relaţie însă cu paritatea, rasa, statusul, femei cu tulburări emoţionale, psihice, sau fără preocupări familiale sau sociale (14, 16).

Diagnosticul clinic se bazează pe o anamneză metodică ce trebuie să stabilească contextul apariţiei durerii, localizarea, iradierea, caracterul, orarul, repercusiunile sexuale, familiale şi sociale, asocierea sau nu cu altă simptomatologie, antecedente personale relevante.

Examenul clinic general se va axa pe identificarea eventualelor tare organice cu sau fără prezenţa fenomenelor neurotice sau psihice (29). Examenul local genital va stabili gradul de „organicitate" al durerii, iar cel paraclinic (frotiu citobacteriologic, citodiagnostic, markeri ai inflamaţiei, ecografie, histerosalpingografie, histeroscopie, coeliosopie) va susţine diagnosticul.

În final ne putem afla în una din următoarele situaţii:

1. Sechele inflamatorii joase: cervicită, col hipertrofic, afecţiuni cronice cervico-istmice. Tratament posibil de realizat: antibioterapie conform antibiogramei, medicaţie anti-inflamatoare, diatermocauterizare clasică sau cu laser, amputaţie de col.
2. Sechele inflamatorii înalte: uter dureros, tulburări de statică, hidrosalpinx, aderenţe perianexiale, distrofii ovariene (19). Tratament util de realizat: antiinflamatoare, anti-bioterapie, microchirurgie, contracepţie, balneofizioterapie.
3. Leziuni arhitecturale cum sunt: dezinserţie uter, sindrom Allen Masters care pot beneficia ca tratament de medicaţie antiinflamatoare, balneofizioterapie şi tratament chirurgical (18).

Scanned with OKEN Scanner

4. Leziuni iatrogene: aderenţe postoperatorii, col restant, bont tubar sau ovar restant, sindromul ovulului restant cu tratament posibil balneofizioterapic, microchirurgical sau chirurgie clasică.
5. Durerea la nivelul peretelui abdominal inferior beneficiază de tratament cu anestezice locale, spray rece, stimulare transcutanată electrică a nervilor superficiali (10, 13).

19.2.6.2. Congestia pelvină

Definiţie: durere localizată pelvin, profund, determinată de creşterea presiunii venoase prin acumularea de sânge în organele pelvine şi plexurile venoase învecinate (3).

Patogenie. Factori favorizanţi ce pot fi discutaţi: antecedente obstetricale încărcate, modificări de statică pelvină, fluctuaţia ciclică hormonală, ptoza viscerală etc. În acest context asistăm la prezenţa unor varicozităţi la nivelul pachetelor venoase cu stază şi hiperemie cronică ce vor determina modificări vasculare în special în circulaţia ovariană cu sau fără hipoxemie locală.

Diagnosticul este foarte dificil, de obicei prin excludere este confirmat prin coelioscopie, venografie pelvină sau intraoperator.

Tratamentul – se recomandă contraceptivele, administrarea de dehidroergotonină sau microchirurgie.

19.2.6.3. Dispareunia

Definiţie: durere ce însoţeşte actul sexual datorită contracţiei involuntare a orificiului vulvar cu repercusiuni importante asupra cuplului.

Durerea poate fi superficială sau profundă, imediată sau tardivă, ocazională sau permanentă, primară sau secundară.

Ca *etiologie* pot fi discutate cauze organice: deflorare brutală, inflamaţii joase, endometrioză, premenopauză, menopauză sau cauze psihogene determinate de tulburări neurotice sau conflicte de cuplu (3).

Tratamentul este dificil. Se poate încerca o asociere între un tratament psihiatric şi acupunctură, pomezi locale, educaţia cuplului (16).

19.2.6.4. Durerea în cancerele genitale

Neoplazia genitală feminină deţine o importanţă semnificativă, prin numărul persoanelor afectate. În condiţiile actualului sistem medical, în ţara noastră stadiile tardive, chiar pentru formele clinice abordabile în cadrul programelor de screening naţional, sunt deosebit de frecvente.

Durerea poate fi determinată fie prin dezvoltarea tumorii princeps, fie prin dezvoltarea metastazelor. Manifestările sunt specifice diverselor localizări.

Cancerul vulvar determină intensităţi variate ale durerii, nu atât prin tumora iniţială, cât mai ales prin invazia acesteia spre aparatele vecine. În localizările anterioare, invazia uretrei determină disurie, iar formele care survin pe un fond distrofic se asociază cu dispareunie (23). În stadiile avansate cu leziuni extensive ulcerative, prezenţa fistulelor, urinare sau rectale, agravează manifestările dureroase.

Cancerul vaginal, prin localizarea sa determină forme asimptomatice cu evoluţie frecventă spre stadii avansate, în care invazia structurilor vecine este obişnuită. Invazia anterioară, ca şi în cazul localizării vulvare, conduce la disurie, fistule vezico-vaginale, pentru ca invazia

posterioară să implice rectul (20). Durerea, în acest context, este localizată posterior şi este accentuată de constipaţie, putând varia de la senzaţia de plenitudine rectală până la dureri acute lancinante. Formarea fistulelor rectovaginale accentuează aceste manifestări mai ales datorită asocierii infecţiei (3).

În **cancerul de col**, apariţia durerii este condiţionată de formele anatomo-clinice ale acestuia, precum şi de către stadiul extensiei. În stadiile incipiente în care se produce invazia endocolului, prin obstrucţia acestuia, asociată cu infecţia determină apariţia piometriei. Contracţiile uterine, în efortul lor de elimina acest conţinut, se manifestă sub formă de dureri colicative. Tot în aceste stadii apariţia infecţiei cu extensie parametrială poate determina durere (20). În stadiile avansate durerea poate fi explicată fie prin invazia parametrelor prin cuprinderea ramurilor plexului hipogastric inferior. Începând cu stadiul III B, invazia ureterelor, mai ales după asocierea infecţiei urinare înalte, poate explica localizările lombare ale durerii (20).

Cancerul de endometru determină într-o măsură mai mică apariţia durerii în special datorită evoluţiei lente, iar atunci când apare este condiţionată de debaclurile piometrice acumulate în uter (20).

Neoplazia ovariană prezintă durere mai ales pentru tumorile care cresc rapid în volum. În mod obişnuit, este prezentă o senzaţie de jenă cu localizare hipogastrică, exacerbată de ortostatismul prelungit. Durerea cu instalare bruscă este prezentă mai ales în cazul apariţiei complicaţiilor. Torsiunea apare mai rar pentru tumorile maligne, datorită faptului că acestea sunt frecvent fixate de structurile vecine, determinând intensităţi variate ale durerii în funcţie de gradul torsiunii. Ruptura prin traumatism sau hemoragie intrachistică poate determina de asemenea durere, dar mult mai rar decât în cazul tumorilor benigne, lichidiene, libere în cavitatea peritoneală. Invazia tubului digestiv în formele avansate, în stadiul III B şi IV, prin favorizarea fenomenelor ocluzive, poate determina apariţia fenomenelor colicative (20).

În cancerul de sân, durerea este prezentă frecvent în stadiile avansate. Cu toate acestea, în formele incipiente durerea poate fi manifestă şi caracteristică leziunilor distrofice cu potenţial malignizant. Ea poate fi bilaterală sau unilaterală ciclică sau persistentă, mai ales în formele avansate atunci când se supraadaugă infecţia sau când invazia peretelui toracic cuprinde şi nervii intercostali (20).

Trebuie amintită durerea determinată de localizările metastatice, mai ales osoase pentru cancerul de sân, în care manifestările exacerbate nocturn sunt determinate şi de eliberarea de la nivelul focarului metastatic de prostaglandine. Administrarea de antiinflamatoare nonsteroidiene intervine în mecanismul patogenic al durerii neoplazice, intervenind alături de derivaţii opioizi în ameliorarea eficientă a acesteia.

Posibilităţile de abordare eficientă a durerii în context ginecologic este realizabilă doar pentru stadiile anatomo-clinice iniţiale şi medii, în primul rând prin diagnosticul precoce al formelor incipiente în care tratamentul eficient previne extensia locală şi chiar prelungeşte supravieţuirea. În aceste stadii, tratamentul chirurgical care îndepărtează focarul iniţial este permis doar prin asocierea aproape obligatorie a tratamentului radioterapic care permite neutralizarea focarelor restante locoregional şi chimioterapic ce acţionează asupra focarelor metastatice.

În acest context, durerea poate fi mult ameliorată, iar dozele analgetice reduse, fapt care îmbunătăţeşte calitatea vieţii pacientelor.

Durerea este pragul pe sub care intri în viaţă şi cel pe sub care o părăseşti ; algeziologia în obstetrică şi ginecologie este deci domeniul care cuprinde aceste limite ale destinului, conferind astfel specialistului un rol demiurgic. El este alături şi în momentul în care micul bulgăre de materie se prezintă lumii întregi, dar şi atunci când, din cauza unor erori celulare,

Scanned with OKEN Scanner

viaţa este curmată, deci este semnificativ că avem posibilitatea să ajutăm în ameliorarea acestor dureri care delimitează o trecere existenţială presărată de suferinţe şi dureri.

„Naşterea este suferinţă, decăderea este suferinţă, boala este suferinţă, moartea este suferinţă şi tot aşa sunt tristeţea şi durerea..."

(Samyutta Nikaya)

19.3. Analgezice cu risc în sarcină

Ostin C. Mungiu, Liliana Tarţău

În funcţie de riscul pe care tratamentul cu analgezice îl prezintă pentru femeia însărcinată, acestea pot fi încadrate în următoarele 6 categorii (după: *Professional's Handbook of Drug Therapy for Pain*, Springhouse, Pennsylvania, 2001):

Categoria A:

Medicamentele incluse în această categorie sunt considerate în mod obişnuit a fi sigure pentru administrare în cursul sarcinii.

Studiile efectuate cu aceste substanţe, administrate la femeia gravidă, nu pun în evidenţă nici un fel de modificări apărute la făt.

Categoria B:

În acest grup se încadrează substanţe pentru care studiile experimentale pe animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra fătului, dar studiile clinice prezintă risc pentru a fi efectuate.

Categoria C:

Această categorie cuprinde substanţe ce prezintă unul sau mai multe efecte adverse în cursul experimentelor pe animale, studiile clinice neputându-se efectua.

Cu toate acestea, astfel de medicamente pot fi utile pentru terapia diverselor afecţiuni ale gravidei, în ciuda riscurilor potenţiale pentru produsul de concepţie.

Categoria D:

Aceste medicamente prezintă numeroase efecte adverse asupra fătului, dar beneficiul potenţial, în diferite afecţiuni ale gravidei, poate să fie superior riscului.

Categoria X:

Pentru substanţele din acest grup, studiile efectuate pe animale sau la om pun în evidenţă producerea unor efecte adverse grave care pot influenţa fătul atât în ceea ce priveşte dezvoltarea, cât şi supravieţuirea sa.

Riscurile folosirii acestor medicamente sunt mult mai mari decât beneficiile terapeutice în diverse afecţiuni ale gravidei.

Categoria NR:

În ceea ce priveşte aceste medicamente, până în prezent nu au fost efectuate studii clinice sau studii experimentale pe animale de laborator care să dea date privind efectele toxice asupra produsului de concepţie, în cursul terapiei durerii la femeia însărcinată.

Categoria A	
Nici un medicament	

Categoria B	
Acetaminofen	Lidocaină
Cimetidină	Metoclopramid
Ciclobenzaprină	Nalmefen
Ciproheptadina	Naloxon
Diclofenac	Naproxen
Difenhidramina	Nizatidină
Etidocaina	Ondansetron
Famotidina	Oxibutinin
Fluoxetin	Paroxetin
Flurbiprofen	Piroxicam
Ibuprofen	Ranitidină
Imipramina	Rocuronium
Ketoprofen	Ropivacaină
Lansoprazol	Sucralfat

Categoria C	
Acid mefenamic	Haloperidol
Alfentanil	Hidrocortizon
Amfetamină	Hidromorfon
Atenolol	Hidroxizin
Baclofen	Ketorolac
Benzocaină	Levometadil
Bupivacaină	Levorfanol
Buprenorfină	Meclofenamat
Butorfanol	Meperidină
Calcitonină	Mepivacaină
Celecoxib	Metadonă
Clomipramină	Metilprednisolon
Clonidină	Metoprolol
Clorprocaină	Morfină
Clorură de etil	Nabumetonă
Clorzoxazonă	Nadolol
Cocaină	Naltrexon
Codeină	Naratriptan
Cortizon acetat	Nicardipină
Dantrolen	Nifedipină
Dextroamfetamină	Nimodipină
Diflunisal	Omeprazol
Diltiazem	Oxaprozin
Droperidol	Oxycodon
Etodolac	Oxymorfon
Fentanil	Pancuronium
Gabapentin	Pipecuronium

Scanned with OKEN Scanner

Prednisolon Prednison Procaină Proclorperazină Propranolol Remifentanil Rizatriptan Salsalat Scopolamină Sufentanil	Sumatriptan Tetracaină Timolol Tiopental Tizanidină Tolmentin Tramadol Tubocurarină Vecuronium Zolmitriptan
Categoria D	
Acid mefenamic (trim III) Acid valproic Acid acetisalicilic Amobarbital Butabarbital Carbamazepină Diazepam Fenitoin	Fenobarbital Ibuprofen (trim. III) Meclofenamat (trim. III) Meprobamat Midazolam Oxazepam Pentobarbital Piroxicam (trim. III şi aproape de naştere)
Categoria X	
Dihidroergotamina Ergotamina Metisergid Misoprostol Triazolam	
Categoria NR	
Amitriptilină Capsaicină Carisoprodol Citrat de magneziu Desipramină Dexametazonă Doxepin	Indometacin Ketamină Nalbufină Nortriptilină Pentazocină Prometazină Propoxifen

Bibliografie selectivă

1. Alessandrescu, D., Luca, V., Gheorghiu, D., Dumitrescu, A. – *Probleme de practică şi tehnică obstetricală*, Editura Medicală, Bucureşti, 1965.
2. Berceanu, S., Brăila, M.G. – *Obstetrica*, vol. II, partea a II-a, Aius, 1998.
3. Blanc, B.J., Boubli, L. – *Gynecologie*, Pradel, 1989.
4. Butterworth, J.F., Strichartz, G.R. – „Molecular mechanisms of local anesthesia, a review", *Anesthesiology*, 1990, 72, p. 711.

CAPITOLUL 20

DURERA ÎN REUMATOLOGIE

Rodica Chiriac

Durerea este cel mai frecvent simptom şi din această perspectivă interesează toţi medicii practicieni.

Pentru aparatul locomotor, durerea reprezintă manifestarea cardinală, care exprimă suferinţa articulară şi periarticulară, musculară şi osoasă, procese inflamatorii, degenerative, osteoporotice şi necrotice, neoplazice sau posttraumatice; de aceea, durerea nu trebuie privită ca un simplu element de semiologie, ci ca pe o enciclopedie care trebuie cunoscută şi înţeleasă.

Patologia reumatismală cuprinde boli ale aparatului locomotor ce se caracterizează clinic prin durere, redoare articulară şi tumefacţie însoţite în majoritatea cazurilor de o importantă limitare a funcţiei mio-artro-kinetice. Toate structurile aparatului locomotor – os, cartilaj, sinoviala, capsulă articulară, muşchi, ligamente – sunt generatoare de suferinţe de tip reumatismal.

Patologia reumatismală cuprinde următoarele entităţi desemnate de Asociaţia Americană împotriva Reumatismului (ARA):

- boli inflamatorii acute (reumatismul articular acut)
- boli inflamatorii cronice (poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică etc.)
- boli de ale ţesutului vasculo-conjunctiv
- boli degenerative (artroze)
- boli abarticulare
- boli ale metabolismului osos.

Aceste afecţiuni se definesc prin câteva particularităţi de ordin epidemiologic, patogenic, clinic, evolutiv şi terapeutic.

Indicatorii de morbiditate sunt deosebit de crescuţi. Astfel, poliartrita reumatoidă, boală reumatismală inflamatorie majoră, are un impact populaţional apreciat între 1 şi 2%, în funcţie de distribuţia geografică. Artroza afectează populaţia în progresie matematică până la vârsta de 50 de ani, iar după această vârstă prevalenţa creşte în progresie geometrică. Afecţiunile abarticulare îndurerează 25% din populaţia de peste 50 de ani. Prima cauză de durere în lume (după aprecierea organismelor internaţionale) este cefaleea, iar locul doi este ocupat de durerile planului dorsal.

Evoluţia cronică, pe toata durata vieţii, caracterizează un număr mare de afecţiuni, care se grupează în rândurile reumatismului inflamator cronic (poliartrita reumatoidă – PR, spondilita anchilopoietică – SA, artrita psoriazică – AP, artrita cronică juvenilă – ACJ), în reumatismul degenerativ (artrozele) şi în colagenoze (lupus eritematos sistemic – LES, sclerodermie – SD, poli/dermatomiozita – PM/DM).

Mecanismele patogenice sunt variate şi complexe. O mare parte din afecţiuni este guvernată de procese autoimune (PR, ACJ, LES, SD, PM), alta de procese degenerative (artroze), de procese necrotice (osteonecroza aseptică), de tulburări ale metabolismului osos (osteoporoza) sau de fenomene mecanice (discopatiile, tendinitele) şi de tulburări în percepţia şi modularea durerii (fibromialgia).

Potenţialul invalidant este remarcabil, patologia reumatismală ocupând al doilea loc între entităţile generatoare de handicap. Limitarea capacităţii funcţionale a aparatului locomotor se realizează prin durere şi prin leziunile distructive ce se produc la nivel mio-articular şi osos.

Terapia este complexă, angajând o linie simptomatică (tratamentul durerii şi inflamaţiei) la care se adaugă o linie de terapie de fond, remisivă, care are drept scop limitarea potenţialului evolutiv şi o a treia linie, de tratament funcţional, care trebuie să menţină sau să refacă funcţia mio-artro-kinetică.

Explorările de laborator, investigaţiile imunologice, radiologice şi de imagistică, sofisticate, au un rol deosebit, dar niciodată nu vor putea înlocui aportul clinicii.

Nuanţele durerii (surdă, insuportabilă, „ca o arsură", „ca o tensiune"), ritmul (inflamator, mecanic, mixt), tipul (acut, cronic), iradierea, factorii declanşatori şi simptomatologia de acompaniament fac posibilă descifrarea entităţilor reumatismale generatoare de durere, la adult şi la copil.

Bolile reumatismale exprimă cea mai largă paletă algică, atât sub raportul mecanismelor fiziopatologice de producere a durerii, cât şi sub raportul intensităţii şi duratei ; în practică întâlnim durerea intensă, acută, de scurtă durată, de ore sau 1-2 zile (din artrita gutoasă, reumatismul articular acut, reumatismul palindromic), dar marea majoritate a bolnavilor se plâng de durere cronică, care durează mult timp, chiar toată viaţa (PR, SA, AP, artroze).

Indiferent de cauză, când durerea se prelungeşte în timp (peste 6 luni) devine ea însăşi o maladie cu consecinţe fizice, psihice şi sociale. Aceşti îndureraţi cronic au un comportament psiho-afectiv particular, dominat de depresie, tulburări de somn, de apetit, iritabilitate.

Terapia durerii cronice necesită cunoştinţe aprofundate din domeniul algeziologiei asupra etapelor periferice şi centrale, de stimulare, de transmitere şi de control inhibitor, deoarece la apariţia durerii cronice din bolile reumatismale contribuie o serie de mecanisme, cele mai importante fiind nocicepţia intensă şi prelungită şi existenţa fenomenelor de plasticitate de la nivel medular şi supramedular. Un rol deosebit în perpetuarea mecanismelor patogenice ale durerii îl deţin şi interleukinele, în special IL1 şi TNF alfa.

20.1. Caracterele durerii reumatice

20.1.1. Evaluarea durerii reumatice

Anamneza este un act deosebit de valoros în identificarea durerii reumatice ; de exemplu, o anamneză care descoperă o suferinţă îndelungată de ani de zile îndepărtează rapid ideea unei patologii infecţioase sau neoplazice şi orientează gândirea spre o patologie reumatismală. Concomitent atrage atenţia asupra modelului patogenic al suferinţei, inflamator sau degenerativ, şi asupra sediului leziunii, articular sau periarticular, osos sau muscular. În acest context, anamneza trebuie să precizeze numeroşi parametri ce privesc localizarea, tipul, ritmul, iradierea durerii şi simptomele ce o acompaniază.

O durere intensă, cu caracter episodic pune mai întâi în discuţie artritele intermitente (guta, reumatismul palindromic), în timp ce o suferinţă articulară permanentă, cu variaţii în

cadrul nictemerului sugerează un sindrom reumatismal inflamator cronic major de tip reumatoid, spondilartritic etc.

Modalitatea şi viteza de derulare a debutului poartă semnificaţii deosebite. Sindroamele reumatismale inflamatorii sau degenerative se instalează de obicei lent progresiv, în timp ce o artrită microcristalină are un început brutal.

20.1.1.1. Ritmul durerii

Cronologia este un concept bine cunoscut în patologia bolilor reumatismale, oferind date semnificative despre mecanismul patogenic, iar cronoterapia este deja precizată pentru unele medicamente.

Ritmul nictemeral al durerii plasează suferinţa în cadrul bolilor inflamatorii sau degenerative. Fenomenele reumatismale inflamatorii au totdeauna accentuare în partea a doua a nopţii, spre dimineaţă, când se asociază cu un alt simptom cu pondere deosebită, redoarea matinală. Mecanismele care imprimă acest parcurs durerii inflamatorii sunt dependente de:

- ritmurile circadiene ale secreţiei de ACTH şi cortizol; nivelul minim al secreţiei de corticoid se înregistrează în prima jumătate a nopţii;
- ritmul circadian al polimorfonuclearelor şi macrofagelor.

Se cunosc şi alte situaţii care influenţează evoluţia durerii în cadrul nictemerului. De exemplu, în fibromialgie, valorile serice ale catecolaminelor şi serotoninei, care au de asemenea oscilaţii circadiene, se corelează cu intensitatea algiilor şi cu fatigabilitatea.

Studiile de cronoterapie efectuate au stabilit deja beneficiul administrării de indometacin în PR la ora 20 şi de tenoxicam dimineaţa la ora 8 (Reinberg).

În continuare, prin câteva întrebări-cheie, anamneza trebuie să stabiliească tipul de durere (inflamatorie, mecanică, neurogenă, psihogenă) şi prin aceasta să sugereze mecanismele patogenice implicate.

20.1.1.2. Tipul durerii

Durerea inflamatorie. Procesele inflamatorii din poliartrita reumatoidă, spondilartritele seronegative, artrita cronică juvenilă, polimialgia reumatică au o cronobiologie dureroasă subliniată de accentuarea nocturnă a fenomenului (în partea a doua a nopţii) şi de prezenţa redorii matinale pronunţate. Redoarea matinală se defineşte prin senzaţia de înţepenire articulară dureroasă pe care bolnavul o simte dimineaţa la trezire şi care împiedică abilitatea de desfăşurare a gesturilor şi mişcărilor uzuale; redoarea matinală se află în relaţie directă cu intensitatea procesului inflamator, putând fi percepută şi timp de 3-4 ore în formele severe. Redoarea matinală constituie un criteriu fiabil de diagnostic, dar şi de evaluare a eficacităţii tratamentului.

Durerea de tip inflamator este expresia elocventă a durerii generate prin exces de nocicepţie, bolile reumatismale inflamatorii şi ale ţesutului vasculo-conjunctiv confruntându-se cu cele mai complexe aspecte de inflamaţie.

Durerea mecanică. Este acuzată în principal de bolnavii artrozici, discopaţi şi osteoporotici; ea apare şi se accentuează la mişcare şi se ameliorează în repaus. Durerea mecanică este deci în relaţie directă cu oboseala şi suprasolicitarea articulară şi cu efortul. În artroze, ea se însoţeşte de o redoare articulară de scurtă durată, care apare la punerea în mişcare a articulaţiei respective şi care mai poartă numele de *dezruginire* sau *derouillage*. Durerea artrozică este intensă seara şi insignifiantă în cursul nopţii doar în fazele de început ale bolii; în etapele avansate poate avea caracter permanent, inductor de insomnii.

Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea atentă a ritmului dureros orientează diagnosticul, diferenţiind de exemplu durerea vertebrală din spondilita anchilopoietică de cea din discopatii, sau coxita de coxartroză.

Durerea neurogenă. Algiile neurogene sunt caracterizate în primul rând de prezenţa lor în teritoriul de distribuţie a unui nerv. Ele îmbracă o gamă largă de intensităţi (de la algezie uşoară la hiperalgezie) şi se însoţesc de elemente sugestive, de parestezii în acelaşi teritoriu.

Cauza principală a durerii neurogene este reprezentată de leziunea de tip mecanic şi degenerativ (discopatia) care se dezvoltă la nivelul coloanei vertebrale şi care irită sau comprimă rădăcina nervului rahidian.

Durerea psihogenă. Algiile de origine psihică au câteva elemente particulare pe care anamneza trebuie să le evidenţieze încă de la început:

- nu au teritoriu sistematizat de distribuţie
- nu au ritmicitate
- sunt arătate de pacient cu degetul
- sunt acompaniate de un comportament psiho-emoţional labil.

20.1.1.3. Localizarea durerii

Toate structurile aparatului locomotor, articulare şi periarticulare pot genera durere. Pentru orientarea diagnosticului este util a se stabili sediul durerii, numărul situsurilor dureroase, distribuţia articulară, ca şi aprecierea caracterului difuz sau circumscris al acuzelor.

Astfel, prezenţa fenomenului dureros la nivelul unui număr mare de articulaţii, mai ales la nivelul articulaţiilor mici ale membrelor, bilateral şi simetric sugerează o poliartrită reumatoidă sau o colagenoză; evoluţia sindromului dureros axial şi periferic traduce posibilitatea dezvoltării unei spondilartropatii seronegative.

Durerile de origine **articulară** sunt în general bine localizate de blonav; frecvent ele se însoţesc de fenomene locale, tumefacţie, căldură şi limitare funcţională.

Artralgia poate avea caracter acut, subacut sau cronic. Durerea acută însoţeşte artrita din gută, condrocalcinoză, reumatism articular acut. Artrita acută se defineşte prin cele cinci semne descrise de Celsius: tumor, rubor, calor, dolor şi functio laesa.

Artralgia cronică însoţeşte artritele din PR, SA, colagenoze, sindromul Sjogren; artrita cronică se caracterizează prin dolor, tumor şi functio laesa, fenomene ce trebuie să evolueze de cel puţin 6 săptămâni. Artritele cronice au în general caracter invalidant.

În artroze, durerea articulară are caracter cronic, dar fenomenele inflamatorii sunt rare, modeste şi cu totul episodice.

Durerea abarticulară, a ţesutului moale din jurul articulaţiei (tendon, teaca sinovială, bursa) este percepută de bolnav pe zone restrânse şi poate fi declanşată sau accentuată de palparea electivă sau prin manevre speciale, de punere în tensiune a formaţiunilor menţionate.

Durerea musculară, mialgia, este o acuză frecvent întâlnită în tabloul clinic al bolnavului reumatic, exprimând numeroase cauze şi situaţii; în cea mai mare parte din cazuri ea îşi are originea în leziunile ţesutului muscular sau este percepută ca fenomen algic iradiat de la nivelul articulaţiei vecine. Au semnificaţie diagnostică deosebită mialgiile însoţite de scăderea forţei musculare, la aceşti bolnavi fiind suspectată polimiozita.

Mialgia însoţeşte şi contractura musculară care apare prin mecanism reflex, cu punct de plecare în leziunile articulaţiilor periferice şi ale discului intervertebral. Aceste contracturi au rolul de a limita jocul articular sau de a bloca coloana vertebrală în anumite poziţii, în care rădăcina nervului rahidian din dreptul discului afectat este cât mai puţin lezată. În aceste situaţii naşte un cerc vicios contractura-durere care amplifică şi prelungeşte suferinţa bolnavului şi care trebuie combătut cu mijloace terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Durerile musculo-scheletale cronice difuze au acaparat atenţia cercetătorilor în ultimele decenii. Ele caracterizează fibromialgia, sindromul de oboseală cronică şi sindromul miofascial. Conform definiţiei ARA, durerea cronică difuză este durerea pe care bolnavul o acuză atât în jumătatea dreaptă, cât şi în cea stângă a organismului, în jumătatea superioară şi inferioară, la nivelul coloanei vertebrale şi are o durată de cel puţin 6 luni. Palparea digitală a structurilor musculo-tendinoase evidenţiază în fibromialgie o serie de puncte sensibile „tender points", care au pondere diagnostică deosebită.

În sindroamele miofasciale, durerea cronică difuză este percepută de bolnav la nivelul unei regiuni, cel mai frecvent la nivelul coloanei cervicale şi lombare. Palparea digitală a regiunii identifică prezenţa unor zone hipersensibile de mică suprafaţă denumite „trigger points".

20.1.1.4. Iradierea durerii

Durerile pot iradia nesistematizat în lungul unui segment sau membru şi sistematizat, ocupând dermatomul şi miotomul corespunzător unei rădăcini a nervului rahidian, care poate fi iritată sau comprimată de o serie de cauze vertebrale, cea mai frecventă fiind hernia de disc.

20.1.1.5. Severitatea durerii

Deşi este un parametru legat de particularităţile psihice ale bolnavului şi de toleranţa individuală, este totuşi un element important de orientare practică. Algiile severe caracterizează artritele microcristaline (guta, pseudoguta), reumatismul articular acut, artritele septice, reumatismul palindromic, nevralgiile cervico-brahială şi sciatica.

În reumatismul inflamator cronic, PR, SA durerile au intensitate moderată şi o evoluţie permanentă.

Consumul zilnic de analgetice, reducerea perimetrului de mers sau a altor activităţi profesionale şi cotidiene sunt factori indirecţi de evaluare a severităţii algiilor.

20.1.1.6. Factorii agravanţi

Sunt foarte numeroşi ; atât durerea de tip inflamator, cât şi cea mecanică este meteorosensibilă, iar frigul şi umezeala influenţează extrem de nefavorabil suferinţa reumatismală.

Solicitarea articulară, efortul fizic agravează de asemenea toate tipurile de durere reumatismală. O articulaţie tumefiată şi dureroasă trebuie menajată într-o primă etapă chiar prin instituirea repausului total. În sindroamele radiculare hiperalgice repausul absolut este o condiţie terapeutică obligatorie. După câteva zile, la ameliorarea parametrului intensitate, mişcarea se reia gradat.

Exerciţiul fizic terapeutic intempestiv care nu respectă pragul durerii agravează de asemenea simptomatologia algică prin amplificarea inflamaţiei.

Durerea este ameliorată de o serie de circumstanţe între care enumerăm repausul articular, căldura pentru artroze, crioterapia pentru reacţiile inflamatorii. Medicaţia analgetică şi antiinflamatorie nesteroidiană în aplicaţii generale şi locale, calcitonina, procedurile fizicale (electroterapie, laserterapie), acupunctura sunt elemente certe de influenţare a durerii.

Scanned with OKEN Scanner

20.1.2. Examenul obiectiv

Semnele clinice obţinute prin palpare, percuţie şi mobilizarea segmentelor au pondere diagnostică deosebită, contribuind la reliefarea particularităţilor algiilor reumatismale.

Palparea este o manevră ce poate provoca durerea musculo-scheletală. Ea poate evidenţia:

- durerea electivă ce apare la palparea tendonului, a inserţiilor ligamentare şi tendinoase şi orientează spre existenţa unor suferinţe de tip entezită sau tendinită;
- durerea difuză declanşată la paplarea unei articulaţii sugerează o artrită reumatismală, septică sau gutoasă;
- punctul trigger (*trigger point*) caracterizează durerea din sindroamele miofasciale şi este o zonă de mică suprafaţă, hipersensibilă, cu localizare musculară, care se activează determinând durere la palparea rulată a regiunii; punctul trigger activat determină în mod caracteristic o durere distală într-o zonă de referinţă ce nu depăşeşte perimetrul muşchiului implicat. Presiunea în zona de referinţă nu produce durere;
- *tender point* caracterizează sindroamele fibromialgice şi reprezintă o zonă de mică suprafaţă, hipersensibilă la palpare, dar care nu produce durere referită.

Tumefacţia articulară însoţeşte în majoritatea cazurilor durerea şi se disting numeroase cauze responsabile de mărirea de volum a unei articulaţii care pot fi identificate prin palpare şi anume:

- tumefacţia difuză a ţesuturilor moi periarticulare;
- edem periarticular;
- inflamaţia sinovialei – sinovita; în PR, cavitatea articulară este ocupată de panusul articular ce rezultă în urma hipertrofiei şi hiperplaziei de tip reumatoid a sinoviocitelor;
- epanşamentul articular;
- hipertrofia structurilor osteo-articulare (osteofite, osteocondensări).

Mobilizarea activă, pasivă şi cu rezistenţă a articulaţiilor şi segmentelor oferă date substanţiale despre durerea reumatismală.

Articulaţia dureroasă şi toate segmentele coloanei vertebrale sunt metodologic examinate, activ şi pasiv, pe toate axele proprii de mişcare, în toate situaţiile în care la nivelul lor evoluează o durere acută sau cronică în cadrul unui proces inflamator, infecţios, degenerativ sau distructiv. Durerea limitează jocul articular.

În practică se mai utilizează o serie de manevre care induc durerea articulară, tendinoasă sau musculară şi care permit obţinerea de argumente în vederea susţinerii tipului de suferinţă reumatismală. Cele mai utilizate teste sunt:

- manevrele pentru evidenţierea sacroiliitei, suferinţă articulară care este marker pentru spondilartritele seronegative;
- manevrele de elongaţie a nervilor periferici (manevra Lasegue, Bonnet, Bragard pentru nervul sciatic; Lasegue inversat pentru nervul crural; Lasegue al braţului pentru rădăcinile plexului brahial);
- manevrele Schober, Ott, menton-stern, occiput-perete, tragus-acromion, menton-acromion ce reliefează suferinţa coloanei vertebrale şi limitarea amplitudinii de mişcare;
- manevrele de evidenţiere a tendinopatiilor umărului (abducţie cu contrarezistenţă pentru supraspinos; flexie cu contrarezistenţă pentru biceps), genunchiului, şoldului (abducţia cu rezistenţă pentru mijlociul fesier).

Durerea cronică necesită, pentru a fi cu adevărat „descoperită”, şi alte mijloace în afara celor clinice directe care măsoară starea fizică şi funcţională a aparatului locomotor.

Pentru a evalua durerea cronică, tipul de durere cel mai frecvent întâlnit în bolile reumatismale, este important de a se aprecia impactul acesteia asupra bolnavului şi comportamentului său. În acest context este interesantă evaluarea răsunetului fenomenului algic cronic asupra activităţii cotidiene şi calităţii vieţii. În practică se folosesc numeroase indexuri algo-funcţionale din care reţinem pentru valoarea expresivităţii lor testul algo-funcţional Lequesne pentru coxartroză şi gonartroză şi chestionarul Dallas pentru studiul durerii vertebrale. Se cunosc încă numeroase alte scări ce cuantifică incapacitatea şi handicapul în urma cărora se dimensionează calitatea vieţii bolnavului (WOMAC, HAQ).

20.1.3. Clasificarea durerii reumatice

Durerea din bolile reumatice este multifaţetată sub raportul aspectelor clinice, fenomen datorat în principal mecanismelor patogenice diferite. Toate mecanismele patogenice algogene cunoscute la ora actuală se regăsesc în patologia reumatismală.

Durerea prin exces de nocicepţie este omniprezentă, procesul inflamator stând la baza majorităţii afecţiunilor reumatismale.

Durerea neuropată poate fi întâlnită în unele boli autoimune care se complică cu fenomene polineuropatice prin afectarea vasei nervorum. De asemenea, leziunea nervilor periferici generată de degradarea discului intervertebral îmbracă aspecte de durere de tip neuropatic.

Durerea psihogenă este şi ea o prezenţă de consemnat în tabloul bolilor reumatismale. În special traumatismele vertebrale se însoţesc de aspecte sinistrotice, bolnavul devenind un intolerant la eforturile fizice, la ortostatism şi mers prelungit.

Fenomenele de captocormie sunt adesea întâlnite între acuzele bolnavului reumatismal, mai ales la cei cu afecţiuni ale coloanei vertebrale.

20.2. Sindroamele reumatismale dureroase

20.2.1. Sindroame dureroase articulare

Reumatismul inflamator are un impact populaţional semnificativ la toate vârstele având indicatori de morbiditate crescuţi şi potenţial invalidant major. Entităţile clinice mai frecvent întâlnite sunt poliartrita reumatoidă, spondilartritele seronegative, artrita cronică juvenilă, polimialgia reumatică. Sunt boli cu evoluţie cronică ce recunosc ca mecanism patogenic esenţial procesul inflamator imun ce se derulează preferenţial la nivelul aparatului locomotor dar şi la nivelul altor sisteme şi aparate. Au un prognostic influenţat de handicapul motor al bolii şi de severitatea leziunilor sistemice.

În toate aceste maladii, simptomul clinic dominant este durerea cronică, de tip inflamator, ce se acompaniază de redoare matinală pronunţată.

Scanned with OKEN Scanner

20.2.1.1. Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă evoluează în patru stadii. Primele sunt dominate de durere, iar ultimele de deficitul mio-artro-kinetic, care poate însemna şi pierderea capacităţii de autoîngrijire.

Durerea este surdă, continuă, foarte accentuată noaptea şi cuprinde un număr din ce în ce mai mare de articulaţii. Ea invalidează rapid bolnavul prin limitarea prehensiunii şi mersului. Aceste funcţii vor fi mai mult deteriorate în fazele avansate, când artrita erozivă, caracteristică bolii, va induce deformări, subluxatii, anchiloze, poziţii vicioase.

PR se caracterizează prin existenţa artritelor cronice, simetrice ce se localizează la nivelul articulaţiilor mici ale membrelor superioare şi inferioare (metacarpofalangiene – MCF, interfalangiene proximale – IFP, carpiene, metatarsofalangiene – MTF) ; pot fi afectate şi articulaţiile mari. Leziunea principală, sinovita, se particularizează prin evoluţia următoarelor procese patologice :

- inflamaţie complexă, de natură imună
- hiperplazia şi hipertrofia straturilor sinoviale şi formarea panusului articular
- neoangiogeneza importantă.

Panusul articular iniţiază şi întreţine distrucţia cartilajului şi a osului subcondral.

În PR se derulează cel mai complex model de inflamaţie imună. La nivelul sinovialei, în urma intervenţiei unui stimul imunologic se activează o serie de celule şi sisteme biologice, iar în consecinţă se eliberează produşi cu puternică acţiune proinflamatorie, algogenă şi distructivă. Inflamaţia reumatoidă este un proces autoîntreţinut, care se cronicizează în urma reacţiilor de intercondiţionare care se dezvoltă între diferitele sisteme biologice activate.

Celulele care participă la evenimentele articulare reumatoide acute şi cronice sunt :

- celulele sinoviale de tip A (cu proprietăţi de macrofag) şi celule de tip B (cu proprietăţi de fibroblast)
- macrofagele şi celulele dendritice sinoviale
- limfocitul T (helper şi supresor)
- limfocitul B (producător de imunoglobuline – anticorpi)
- celule endoteliale de la nivelul vaselor
- polimorfonucleare neutrofile generatoare prin degranulare de enzime proteolitice şi de radicali liberi de oxigen.

Locul central în promovarea şi întreţinerea mecanismelor imune îl deţin limfocitele T CD4+.

Celulele imunocompetente stimulate se hiperactivează şi declanşează evenimente imunologice la indivizi susceptibili genetic.

Endoteliul vascular, prin moleculele de adeziune secretate, are rol important în iniţierea inflamaţiei reumatoide.

Hiperactivarea celulară se materializează şi prin eliberarea unor importante cantităţi de citokine dintre care amintim IL1, IL6, TNF alfa, IFN gama, al căror rol proinflamator, algogen, distructiv, de stimulare a angiogenezei şi de atragere şi activare a PMN, de activare a macrofagelor, fibroblaştilor, osteoclaştilor şi condrocitelor este deja bine cunoscut.

Sistemele biologice care se activează şi participă intensiv la derularea diferitelor momente ale inflamaţiei sunt :

- sistemele aminelor vasoactive (histamina, serotonina)
- sistemul complementului (C3a, C5a, C9)

Scanned with OKEN Scanner

- acidul arahidonic
- prostaglandine, leucotriene, tromboxani
- sistemul kininic (bradikinina)
- sistemul coagulării şi fibrinolizei.

Produşii rezultaţi de aici completează ca număr şi acţiune gama elementelor deja existente în sinovială. În sinovita reumatoidă se concentrează încă şi cantităţi crescute de radicali liberi de oxigen şi NO, al căror potenţial inflamator, algogen şi distructiv este de asemenea demonstrat.

Sindromul dureros prezent la bolnavul reumatoid este extrem de complex şi cuprinde, pe lângă aspectele menţionate legate de excesul de nocicepţie ce porneşte de la nivelul articulaţiilor, şi alte relee fiziopatologice.

Bolnavul se confruntă încă cu depresia şi descurajarea legate de incapacitatea de efectuare a gesturilor profesionale şi de autoîngrijire, cu efectele secundare ale medicaţiei cu AINS, corticoizi, imunosupresive, săruri de aur (epigastralgii, ulcere digestive, osteoporoză, tasări vertebrale, fracturi), cu complicaţiile bolii (polineuropatie, vasculita, uveita).

20.2.1.2. Artrita cronică juvenilă

Copilul este şi el victima formelor de reumatism inflamator cronic, care deteriorează nu numai statusul articular, unele organe şi sisteme, ci şi creşterea şi capacitatea intelectuală.

Durerea, expresie a fenomenului artritic cronic ce cuprinde articulaţiile mici, mari şi coloana cervicală şi evoluţia invalidantă descurajează copilul, dar în acelaşi timp şi părinţii şi familia.

Mecanismele nociceptive sunt aceleaşi ca la persoanele adulte, legate în principal de inflamaţia sinovială care eliberează permanent produşi cu potenţial inflamator, distructiv şi algogen. Unele forme de ACJ au prognostic vital sever (maladia Still) prin derularea inflamaţiei imune intensiv la nivel sistemic.

Durerea articulară şi fenomenele obiective au pondere deosebită în tabloul clinic, încât formele de boală sunt stabilite în funcţie de evoluţia acestora.

20.2.1.3. Spondilartropatiile seronegative

Alcătuiesc un grup de boli inflamatorii cu evoluţie cronică ce poartă următoarele trăsături comune:

- afectarea preferenţială a segmentului vertebral
- afectarea sporadică a articulaţiilor periferice
- prezenţa entezopatiilor (leziuni la nivelul inserţiilor capsulare, ligamentare şi tendinoase pe os)
- asocierea cu manifestări oculare, digestive, genito-urinare, tegumentare
- prezenţa HLAB27
- absenţa factorului reumatoid şi a nodulilor reumatoizi
- răspuns favorabil la terapia cu AINS.

Din acest grup fac parte: spondilita anchilopoietică, sindromul Reiter, artrita psoriazică, artropatiile enterale, artritele reactive.

Spondilartritele afectează mai ales sexul masculin, debutul cel mai frecvent fiind la tânăr între 18 şi 25 ani.

În *spondilita anchilopoietică*, entitatea de referinţă a grupului, procesul inflamator, mecanismul principal de realizare a nocicepţiei se desfăşoară obişnuit la nivelul sinovialei (articulaţiile sacroiliace, articulaţiile interapofizare posterioare ale coloanei), la nivelul fibrelor externe ale inelului fibros ale discului intervertebral, entezelor şi numai în formele severe la nivelul durei mater şi interstiţiului pulmonar, valvulei aortice.

În tabloul clinic al SA primul simptom este durerea lombară joasă (*chronic low back pain*) însoţită de redoare segmentară. Simptomatologia are ca suport artrita sacroiliacă. Durerea poate fi uni- sau bilaterală, intermitentă şi numai după o perioadă de timp devine persistentă şi bilaterală, cu un evident ritm inflamator. Durerea influenţează negativ capacitatea fizică şi de muncă a bolnavului.

De la nivelul coloanei lombare durerile ascensionează treptat pe toată coloana, până la nivel occipital, exprimând evoluţia procesului inflamator, dar au şi iradiere descendentă, sciatalgică.

Bolnavii se plâng şi de dureri sterno-claviculare şi la nivelul cutiei toracice, care au ca suport sinovita sau entezita.

Înflamaţia din spondilartropatii se particularizează prin angajarea unui număr restrâns de celule şi sisteme biologice şi prin înlocuirea ei de către un proces de osificare. La nivelul situsurilor articulare şi entezice inflamate apare deci osificarea encondrală. Consecutiv se instalează un fenomen de rigidizarea articulaţiilor sacroiliace, coloanei vertebrale şi cutiei toracice cu importante repercusiuni funcţionale.

Bolnavul purtător al acestei maladii, după o perioadă variabilă de dureri lombo-sacro-fesiere însoţite frecvent de sciatalgii, de rahialgii şi de artrite, de entezite cu caracter inflamator, deci de dureri multiple care influenţează confortul fizic şi capacitatea de muncă, înregistrează o a doua perioadă în care durerile se ameliorează, iar pe primul plan apare imposibilitatea de a mobiliza coloana vertebrală, centurile, cutia toracică şi uneori articulaţiile periferice. Handicapul motor este în cele mai multe cazuri major, bolnavul fiind un dependent familial şi social.

Spondiliticul, ca şi poliartriticul, este îndurerat cronic printr-un complex de factori şi mecanisme generatoare de durere ; pe lângă durerile de tip inflamator se întâlnesc dureri pseudorenale ca urmare a iritaţiei ramului comunicant posterior de către artrita articulaţiilor interapofizare posterioare, dureri epigastrice şi abdominale, ca efecte adverse la medicaţia steroidiană şi nesteroidiană, dureri de tip poliradicular pe rădăcinile cozii de cal, ca rezultat al suferinţelor leptomeningeale, dureri oculare ca rezultat al uveitelor. Calitatea vieţii este întunecată şi de comportamentul psiho-emoţional depresiv al pacientului la baza căruia se află mecanismele durerii cronice.

20.2.1.4. Polimialgia reumatică

Este un sindrom bine individualizat al subiectului în vârstă, care asociază o redoare dureroasă a grupelor musculare şi articulaţiilor centurilor, cu scăderea în greutate, febră şi stare generală alterată. Cefaleea temporală, întâlnită în unele cazuri, este dată de prezenţa vasculitei temporale giganto-celulare concomitente.

Durerea bolnavului este atât de importantă şi invalidantă, încât în literatura clasică se menţionează ca semn clinic elocvent „imposibilitatea bolnavului de a se acoperi cu pătura”.

Maladia are un răspuns bun la terapia cortizonică şi nu lasă sechele.

20.2.1.5. Bolile ţesutului vasculo-conjunctiv

Lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia (SD), dermato/polimiozita (DM/PM) şi boala mixtă a ţesutului conjunctiv sunt forme clinice majore de conectivită, afecţiuni ce

Scanned with OKEN Scanner

recunosc în patogenie o tulburare importantă a sistemului imun. În consecinţă apar manifestări generale, sistemice, la nivelul aparatului locomotor şi tegumentelor.

În aceste maladii, durerea are în principal provenienţă articulară şi musculară, fiind consecinţa inflamaţiei imune ce se desfăşoară la aceste niveluri. În cea mai mare parte din cazuri este deci o durere de tip inflamator, care acompaniază artritele tranzitorii ce evoluează în cadrul tuturor colagenozelor, în proporţie de 90%.

Miozita din miopatiile inflamatorii idiopatice şi din cele secundare ce acompaniază colagenozele, realizează clinic un sindrom muscular caracteristic bolii, exprimat prin mialgie şi scăderea forţei musculare.

LES este o boală autoimună multisistemică caracterizată de prezenţa unui număr mare de anticorpi. Cea mai frecventă expresie clinică se întâlneşte la nivelul aparatului locomotor. Artrita non-erozivă a articulaţiilor IFP, MCF, carpului şi genunchiului sunt tipice pentru evoluţia bolii şi surse temporare de durere. Durerea în LES este generată şi de alte situsuri patologice. Pericardita, pleurezia, miozita, peritonitele, polineuropatiile sunt cele mai frecvente manifestări algogene ale bolii.

Sclerodermia recunoaşte ca mecanism patogenic important vasculita, inflamaţia şi fibroza colagenului tegumentar şi de la nivelul viscerelor. Extinderea şi distribuţia acestor tulburări generează forme clinice diferenţiate, generalizate şi localizate. Cea mai severă sub raportul leziunilor tegumentare şi viscerale este forma sistemică difuză. Simptomul principal al bolii este durerea legată de sindromul Raynaud, de disfuncţia esofagiană, de artrită, de miozită, de polineuropatie. Nevralgia de trigemen este cea mai frecventă manifestare neurologică ce caracterizează boala. Evoluţia la nivelul extremităţilor membrelor superioare şi inferioare a sclerodactiliei, şi mai ales a leziunilor ulcerative şi cangrenoase consecutive leziunilor vasculare este o sursă de durere terifiantă pentru bolnav.

20.2.1.6. Artropatiile microcristaline

Sub denumirea de artropatii microcristaline se grupează afecţiuni cronice ce rezultă în urma depunerii intra- sau periarticulare a unor microcristale (urat monosodic, pirofosfat de calciu, fosfat de calciu, colesterol). Guta, condrocalcinoza (pseudoguta), maladia cu hidroxiapatită sunt principalele reprezentante ale familiei. Trăsătura comună a acestor entităţi este evoluţia alternantă, a episoadelor acute de artrită microcristalină şi a perioadelor asimptomatice în primii ani şi evoluţia articulară cronică, dureroasă şi disfuncţională, ulterior.

Episodul acut de artrită microcristalină gutoasă se defineşte prin prezenţa unor dureri intense (hiperalgie) ce se instalează brutal şi care se însoţesc de importante fenomene inflamatorii. Uneori aspectul articulaţiei este violaceu, sugerând derularea unui proces flegmonos. În primii ani de evoluţie atacul se localizează predilect la nivelul articulaţiei metatarso-falangiene a halucelui şi are durata de ore sau zile. Cu trecerea anilor, artrita cuprinde şi alte articulaţii ale membrului inferior, apoi superior, iar durata atacului creşte. Fazele avansate de boala se remarcă prin prezenţa tofilor gutoşi ca urmare a depunerii cristalelor de urat monosodic la nivelul ţesuturilor moi şi prin degradarea funcţiei articulare consecutivă fenomenelor distructive ce rezultă, de asemenea, în urma depozitelor. Ambele manifestări sunt generatoare de durere cronică.

Atacul de condrocalcinoză, artrită microcristalină indusă de cristalele de pirofosfat de calciu este asemănătoare cu cel din gută; diferă numai localizarea leziunii în fazele de început ale bolii (fibrocartilajul genunchiului şi ligamentul triunghiular al pumnului).

Fiziopatologia inflamaţiei microcristaline este complexă, cu evoluţie în două faze. Într-o primă fază, microcristalele acoperite de cantităţi importante de imunoglobulină G sunt

fagocitate de celulele sinoviale, în urma acestui proces eliberându-se cantități crescute de IL1, IL8 și TNF alfa. IL1 și TNF alfa sunt responsabile de activarea celulelor endoteliale și de atragerea unor cantități crescute de polimorfonucleare neutrofile. În a doua fază, rolul central în derularea inflamației îl dețin PMN. Ele fagocitează cristalele, le includ în lizozomi; fenomenul este urmat de distrugerea membranei acestor formațiuni și eliberarea conținutului enzimatic în citoplasmă. În final celula se distruge și astfel apar în cavitatea articulară numeroși factori proinflamatori, prostaglandine, leucotriene și radicali liberi de oxigen. Cristalele sunt și activatori importanți ai cascadei complementului și ai factorului Hageman responsabil de producerea de bradikinină și plasmină. Se apreciază că cele două sisteme activate, complementul și kininele întrețin inflamația în artritele microcristaline.

20.2.1.7. Afecțiuni reumatismale degenerative

Artroza este o artropatie cronică dureroasă de tip degenerativ, cu un impact populațional deosebit. Procesul degradativ are loc la nivelul cartilajului articular, care se erodează și chiar dispare de pe suprafața articulară. Leziunile cartilaginoase tulbură biomecanica articulară și în aceste condiții osul reacționează prin fenomene de condensare subcondrală, fractura traveelor și hiperproducție marginală de osteofite. Sinoviala participă și ea la evoluția fenomenului artrozic prin întreținerea unui proces inflamator.

Cartilajul articular îndeplinește mai multe roluri, facilitând biomecanica normală: permite alunecarea suprafețelor articulare, amortizează presiunile intraarticulare, asigură congruența suprafețelor articulare în cadrul diferitelor posturi. Metabolismul cartilajului și proprietățile sale îl fac să suporte solicitările fiziologice și supraîncărcările obișnuite vieții normale.

Artroza apare ca o consecință a ruperii echilibrului între proprietățile mecanice întreținute de un metabolism normal și forțele ce se exercită asupra cartilajului. Dezechilibrele metabolice apar în două situații:

- cartilajul cu structură și metabolism fiziologic este destabilizat de forțele excesive ce se exercită asupra sa
- procesele chimice, inflamatorii, infecțioase fragilizează cartilajul care nu rezistă forțelor normale ce acționează asupra sa

Mecanismul degradării cartilajului este complex; condrocitul (stresat chimic sau mecanic) dezechilibrează balanța pe care o menține între procesul de sinteză și de distrugere a matricei, fibrelor de colagen și proteoglicanilor, elemente cu rol fundamental în economia substanței cartilaginoase. El eliberează o hiperproducție enzimatică, intens proteolitică, reprezentată mai ales de matrixmetaloproteinaze, catepsina B si IL1. Totodată, fragmentele rezultate din degradarea componentelor cartilaginoase ajung în cavitatea articulară, unde declanșează un proces inflamator guvernat în special de interleukine (IL1 și IL6); la rândul lor, acestea amplifică distrugerea cartilajului.

În artroză, cel mai frecvent și expresiv simptom este durerea. Artroza se personalizează prin durerea cu caracter mecanic care apare și se amplifică la efort și se ameliorează în repaus. O minuțioasă anamneză în legătură cu caracteristicile durerii are relevanță în cadrul diagnosticului diferențial. Durerea se însoțește de redoare articulară, de scurtă durată, ce acompaniază numai primele mișcări. În fazele avansate de boală, durerea are caracter permanent.

Durerea poate avea intensități variabile și este foarte expresivă în artrozele articulațiilor portante, contribuind la invalidarea bolnavului.

Iradierea durerii nu are elemente specifice. Ea se efectuează în cadrul metamerului căruia îi aparține articulația.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenia durerii în artroză

Cartilajul articular este un ţesut avascular şi aneural, deci excesul de produşi cu rol inflamator şi algogen ce apar în urma degradării sale nu poate fi preluat şi transmis ca influx nociceptiv.

Durerea artrozică îşi are originea în structurile învecinate: os subcondral, sinoviala, ligamente şi muşchi.

Osul subcondral participă la evoluţia procesului artrozic prin reacţii particulare de hipervascularizaţie şi osteogeneză crescută, generatoare de durere. Creşterea presiunii venoase în spaţiile conjunctivo-vasculare ale osului consecutive microfracturilor trabeculare este de asemenea dureroasă. Formarea geodelor osoase subcondrale în zona de încărcare a osului prin distrucţia ţesutului osos este foarte dureroasă.

Sinoviala contribuie în mod substanţial la progresivitatea procesului artrozic prin intermediul inflamaţiei. Iritarea continuă prin produşii rezultaţi din degradarea cartilajului, mucopolizaharide, proteoglicani, microcristale de pirofosfat de calciu sau hidroxiapatita poate declanşa şi întreţine o reacţie inflamatorie. Interleukina IL1 şi enzimele lizozomale eliberate de celulele sinoviale sunt principalele componente ale procesului inflamator, care stimulează nociceptorii sinoviali producând durere importantă. În patogenia durerii de origine sinovială mai intervin de manieră semnificativă radicalii liberi de oxigen (Goldstein, 1981).

Inflamaţia sinovialei în cursul procesului artrozic are un caracter episodic, traducându-se clinic prin accentuarea durerilor şi tumefacţiei articulare şi chiar prin prezenţa epanşamentului articular.

Aparatul capsulo-ligamentar al unei articulaţii artrozice este solicitat mai mult decât în mod normal, deoarece biomecanica acestei articulaţii este perturbată ca urmare a deformaţiilor induse de prezenţa producţiilor artrozice, dar şi de pierderea cartilajului. În consecinţă, la nivelul tendoanelor apar fenomene degenerative şi inflamatorii inductoare de durere, aparatul capsulo-ligamentar fiind foarte bogat inervat. Aceste leziuni reprezintă suportul pe care apar microrupturile de ligament şi tendon care, la rândul lor, creează dificultăţi mai mari în biomecanica articulară, prin destabilizare.

Contractura musculară reflexă. Suferinţa articulară, de natură degenerativă sau inflamatorie, induce contractura musculaturii periarticulare. Acestă contractură creşte presiunea ce se exercită pe suprafaţa cartilajului şi osului, provocând durere a cărei origine este osul subcondral. Contractura musculară este şi prin ea însăşi generatoare de durere.

Osteofitele sunt elementele patognomonice ale artrozelor, ce apar prin proliferarea ţesutului osos la periferia zonei hiperîncărcate. Osteofitele nu sunt prin ele însele dureroase şi nu se consemnează nici un raport între simptomatologia clinică şi importanţa lor. Pot însă limita mişcările articulare, pot crea o nouă congruenţă articulară ce modifică repartiţia intraarticulară de forţe agravând degenerarea cartilajului.

Procesul artrozic se poate desfăşura la nivelul tuturor articulaţiilor, dar se particularizează în mod deosebit la nivelul articulaţiei coxo-femurale, genunchiului şi coloanei vertebrale, localizări unde artroza îmbracă aspectul unei maladii chinuitoare şi invalidante.

Coxartroza este cea mai invalidantă formă de artroză. Coxartroza primitivă debutează tardiv după vârsta de 50 ani, iar cea secundară (postdisplazie, traumatism, coxită) înainte de 40 ani.

Primul semn ce anunţă artroza coxo-femurală este durerea declanşată de ortostatismul şi mersul prelungit. În această etapă se contabilizează un evident caracter mecanic. De altfel, durerea va însoţi mereu bolnavul, la început episodic, ulterior din ce în ce mai accentuat în mişcare şi chiar în repaus. Bolnavul acuză durerea local, în spaţiul inghinal şi retrotrohanterian, dar o consemnează şi pe cea iradiată nesistematizat în membrul inferior, sau cel mai frecvent la nivelul genunchiului. Durerea influenţează mişcarea activă şi pasivă,

Scanned with OKEN Scanner

reduce perimetrul de mers şi ortostatismul. Treptat tabloul clinic se amplifică, apar hipotrofiile musculare (fesier, cvadriceps), poziţia vicioasă cu flexia şi aducţia membrului şi pierderea unghiurilor utile de mişcare. Mersul devine şchiopătat, instabil, obositor şi necesită sprijin.

Gonartroza este foarte frecventă şi afectează mai ales sexul feminin după 50 de ani. Primul semn de artroză este durerea pe care bolnavul o acuză la nivelul articulaţiei, subrotulian, pe faţa internă a genunchiului sau în spaţiul popliteu. Durerea nu iradiază, are caracter mecanic evident şi se însoţeşte de redoare articulară la primele mişcări. În fazele avansate genunchiul este foarte dureros, mărit de volum prin depozite adipoase, deviat în flexum, var sau valg şi instabil prin insuficienţa musculaturii stabilizatoare şi lezarea aparatului ligamentar.

Spondilartroza sau spondiloza defineşte modificările degenerative ce se manifestă la nivelul coloanei vertebrale, mai precis la nivelul articulaţiilor disco-vertebrale şi ineterapofizare posterioare.

Fenomenele au frecvenţă deosebită dat fiind condiţiile de biomecanică particulară ale coloanei vertebrale care îşi desfăşoară activitatea în încărcare permanentă şi anomaliilor morfologice osteotendinoase întâlnite în special pe joncţiunea lombo-sacrală. Procesele degenerative vertebrale apar precoce, după 30 de ani, şi se manifestă clinic printr-o suferinţă a planului posterior (cervicalgie, dorsalgie, lombalgie) şi o suferinţă iradiată, radiculară, prin afectarea rădăcinii nervului rahidian din regiunea corespunzătoare. Apare astfel nevralgia cervico-brahială (C5, C6, C7), nevralgia intercostală, nevralgia de crural şi nevralgia sciatică (lombosciatica tip L5 şi S1). Aceste manifestări clinice pot îmbrăca aspect acut ce necesită o promptă şi calificată intervenţie terapeutică sau evoluează cronic, situaţie care limitează capacitatea de muncă a individului, creându-i un disconfort fizic şi psihic permanent.

20.2.2. Sindroame dureroase de origine periarticulară

Sistemul abarticular reprezentat de capsulă, ligamente, burse, teci sinoviale, tendoane, muşchi, fascii, enteze (inserţiile pe os ale aparatului tendinos şi capsulo-ligamentar) este frecvent sediul unor procese reumatismale de tip inflamator şi degenerativ. Deşi nu au aceeaşi evoluţie progresiv invalidantă ca aceea a reumatismului articular, formele abarticulare trebuie corect diagnosticate şi tratate, deoarece pot avea o evoluţie prelungită în timp ce creează disconfort fizic şi reducerea capacităţii de muncă. Caracterul lor recidivant poate fi ameliorat printr-o prevenţie corespunzătoare.

Noţiunea de reumatism abarticular este rezervată în prezent proceselor inflamatorii sau degenerative ce cuprind capsula, ligamentele, bursele, tecile sinoviale, tendoanele, aponevrozele şi entezele.

Aceste structuri anatomice sunt mult solicitate în statica şi dinamica articulară, ceea ce favorizează apariţia unor procese de uzură. Factorii mecanici repetitivi din activitatea cotidiană, profesională sau sportivă, traumatismele majore şi minore şi depozitele de cristale sunt principalele cauze generatoare de leziuni ale ţesutului moale din jurul articulaţiei.

Tendoanele sunt bogat inervate, având numeroşi receptori similari celor din muşchi. Durerea tendinoasă are intensitate variabilă, crescută uneori, îmbrăcând chiar aspecte hiperalgice şi iradiază nesistematizat, regional. Clinic, poate fi declanşată de un număr de manevre – prin presiunea electivă exercitată pe tendon sau punerea în tensiune a tendonului lezat, cu contracararea mişcării.

20.2.2.1. Umărul dureros abarticular

Cele mai frecvente leziuni abarticulare sunt ale umărului, articulaţie cu o bogată structură tendino-ligamentară, care permite o mişcare amplă, multidirecţionată pe care o execută din poziţia „atârnat". Peste 20% din populaţia vârstnică se plânge de dureri la nivelul umărului şi disconfort funcţional.

De Seze a descris suferinţa periarticulară a umărului, clasificând-o în mai multe forme clinice:

- **umărul dureros simplu** rezultă în urma derulării procesului inflamator de la nivelul tendoanelor coifului rotatorilor (în special supraspinos, subspinos) şi lungii porţiuni a bicepsului. Bolnavul percepe durerea la nivelul feţei anterioare a umărului; ea poate iradia de-a lungul membrului superior şi are accentuare nocturnă. Mişcările sunt puţin limitate. Un examen fizic minuţios stabileşte tendonul implicat. Examenul radiologic arată semne indirecte de suferinţă a coifului rotatorilor. Ameliorarea apare în câteva săptămâni; fenomenele pot recidiva şi se pot complica cu umăr blocat sau umăr pseudoparalitic.
- **umărul hiperalgic sau dureros acut.** Reprezintă complicaţia inflamatorie a tendinitelor calcare ale rotatorilor sau a burselor adiacente. Se manifestă printr-un debut brutal, cu dureri violente localizate la nivelul feţei anterioare a umărului ce au iradiere superioară spre coloană sau inferioară, spre mână. Mobilizarea membrului superior este imposibilă datorită durerii.
- **umărul blocat.** Are ca suport anatomic capsulita retractilă şi poate fi urmarea unui umăr dureros simplu sau hiperalgic.
- **umărul mixt.** Este umărul blocat şi dureros, care necesită iniţial calmarea durerilor şi apoi, într-o etapă următoare, refacerea funcţională.
- **umărul pseudoparalitic.** La jumătate dintre pacienţii cu vârsta peste 50 de ani, degenerarea tendoanelor coifului favorizează apariţia unei perforaţii în urma căreia sunt puse în comunicare cavitatea gleno-humerală cu bursa seroasă subacromiodeltoidiană. Majoritatea acestor rupturi sunt clinic silenţioase; dacă ruptura se produce brutal sau are o suprafaţă importantă, antrenează o impotenţă funcţională a umărului ce constă în durere şi imposibilitatea executării mişcării active, „pseudoparalizie". Mişcarea pasivă poate fi executată pe întreaga amplitudine. Suferinţa necesită o îngrijire atentă şi prelungită.

Formele anatomo-clinice principale de suferinţă ale umărului sunt:

20.2.2.1.1. Tendinitele

Tendinitele degenerative sunt entităţi ce pot apărea la tânăr ca urmare a traumatismelor, activităţilor sportive intensive sau în instabilitatea umărului, dar de regulă se întâlnesc la vârsta medie şi mare ca rezultat al fenomenului degenerativ, de uzură, de îmbătrânire a tendonului.

Tendinita supraspinosului survine în decada a 5-a de viaţă, apare în majoritatea cazurilor insidios şi se manifestă prin durere difuză exacerbată de mişcare şi nocturn.

La examenul clinic, umărul este nemodificat ca aspect, dureros la nivelul inserţiei muşchiului pe marea tuberozitate şi pe arcul abducţiei între 70-120° şi moderat limitat în mişcare; testele de provocare sunt pozitive.

Tendinita bicepsului poate fi singulară, dar adeseori ea se asociază cu leziunile coifului rotatorilor. Simptomul principal, durerea, este percepută pe faţa anterioară a umărului, are

iradiere descendentă şi se intensifică la simpla palpare a culisei bicipitale. Durerea poate fi reprodusă de testele de provocare ce mobilizează membrul superior în flexie.

Tendinitele calcare. Se apreciază că sunt consecinţa proceselor degenerative, dar pot fi favorizate şi de hipervitaminoza D, diabetul zaharat, traumatisme şi inflamaţie. Au o frecvenţă crescută în populaţia generală, recunoscând un procent de 2,7-8% după decada a 5-a de viaţă, la ambele sexe.

În ordinea frecvenţei, localizările sunt: tendonul supraspinos, subspinos, micul rotund, subscapular; localizările bilaterale sunt, de asemenea, frecvente.

Clinic se întâlnesc trei posibilităţi evolutive:

- forma asimptomatică, ce este doar o constatare radiologică;
- forma acută se exprimă intens prin durere şi limitare articulară; simptomatologia recunoaşte mecanismele patogenice ale artritei microcristaline;
- forma cronică prezintă semne clinice şi evoluţie asemănătoare tendinitelor degenerative.

20.2.2.1.2. Bursitele

Bursele sunt structuri sacciforme, tapisate cu ţesut sinovial, plasate strategic cu scopul reducerii forţelor de frecare dintre diferitele planuri osteo-musculo-tendinoase. Bursitele umărului sunt secundare fenomenelor degenerative, calcificărilor, traumatismelor. Bursa subacromială, cea mai frecvent afectată, are strânse relaţii funcţionale cu tendonele coifului rotatorilor, ceea ce face ca fenomenele inflamatorii să coexiste cu sindromul de „impingement" sau cu tendinitele zonei. Traumatismul poate fi şi el o cauză de bursită, în această situaţie survenind hemoragia şi edemul.

Semiologia clinică constă din durere resimţită pe faţa antero-externă a braţului, uneori cu caracter hiperalgic şi reducerea mobilităţii, în special a abducţiei.

20.2.2.1.3. Ruptura coifului rotatorilor

Două teorii sunt acceptate astăzi în explicarea modului de realizare a rupturilor tendoanelor coifului rotatorilor:

- *teoria extrinsecă*, prin care în 95% din cazuri ruptura este consecinţa conflictului repetat dintre tendonul supraspinosului sau lunga porţiune a bicepsului şi partea anterioară a acromionului şi ligamentului acromio-coracoidian;
- *teoria intrinsecă* susţine că ruptura apare ca urmare a degenerescenţei progresive a tendoanelor, ce se realizează o dată cu vârsta; ruptura se localizează în zona critică Codman.

Cele două teorii nu se exclud, ci coexistă.

Ruptura coifului poate fi parţială sau totală, acută sau cronică.

Ruptura acută apare mai frecvent la tineri, fiind legată de prezenţa unui traumatism, în timp ce la vârstnici întâlnim mai des ruptura cronică parţială, care se instalează după eforturi foarte mici, uneori imperceptibile. Unele profesii care menţin membrul superior în flexie şi abducţie (pictori, vopsitori) se însoţesc mai frecvent de aceste afecţiuni.

Exceptând pacienţii tineri, unde simptomatologia se instalează exploziv după traumatism, la persoanele vârstnice evoluţia este gradată, pacienţii acuzând dureri în regiunea deltoidiană, mai ales în cursul nopţii, şi diminuarea amplitudinii mişcărilor active de abducţie şi rotaţie; mişcarea pasivă îşi păstrează amplitudinea normală.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia clinică nu este foarte specifică şi, uneori, diferenţierea simplelor tendinite de rupturile parţiale ale tendoanelor coifului rotatorilor este dificilă datorită manifestărilor asemănătoare. Examenul fizic constată o importantă reducere a mobilităţii active în timp ce mobilitatea pasivă este posibilă. Prelungirea în timp a suferinţei algice şi reducerea forţei de mişcare în elevaţia membrului superior sugerează ruptura tendoanelor. Frecvent, semnul căderii braţului este pozitiv. Braţul este pasiv purtat la 90° şi cade dacă nu este susţinut de examinator. Există şi posibilitatea ca singurul simptom al rupturii să fie scăderea forţei musculare de ridicare a braţului. După câteva săptămâni examenul fizic sesizează prezenţa amiotrofiilor pe grupele umărului şi braţului.

20.2.2.2. Cotul dureros abarticular

Leziunile inserţiilor tendinoase ale muşchilor epicondilieni şi epitrohleeni şi ale bursei olecraniene sunt secundare surmenajului provocat de solicitările vieţii cotidiene pe fondul proceselor degradative inerente vârstei.

1. ***Epicondilita*** **(tennis elbow)** se manifestă clinic printr-o durere spontană şi la palpare, înregistrată la nivelul inserţiilor muşchilor extensori ai degetelor, extensori ai carpului, supinatori ai antebraţului. În majoritatea cazurilor debutul este progresiv ; durerea iradiază ascendent, dar şi descendent, şi este exacerbată de mişcarea de extensie a carpului, efectuată cu rezistenţă, şi de abducţie cu rezistenţa pumnului. Mobilitatea cotului rămâne neinfluenţată. Examenele paraclinice nu se justifică ; radiografia de cot poate obiectiva o mică reacţie pe marginea externă a epicondilului.

2. ***Epitrohleita*** **(medial epicondilitis)** este expresia lezării inserţiilor tendoanelor flexoare ale degetelor mâinii şi rotundului pronator. Flexia carpului efectuată contra unei rezistenţe exacerbează durerea.

20.2.2.3. Mâna dureroasă abarticulară

Bogăţia tendinoasă a regiunii, prezenţa tecilor sinoviale în jurul tendoanelor şi angajarea extremă a mâinii în activitatea cotidiană creează frecvent condiţiile de apariţie a unor leziuni de tip mecanic şi degenerativ.

Tenosinovita de Quervain (tenosinovita cronică stenozantă a policelui)

Se caracterizează prin durere localizată pe marginea radială a braţului, în treimea interioară, generată de inflamaţia tecii sinoviale comune tendonului lung abductor şi scurt extensor al policelui, în momentul trecerii peste stiloida radială. Durerea are caracter mecanic şi se însoţeşte de tumefacţie şi crepitaţia zonei ce apare la palpare şi la mişcările de flexie a policelui – testul Finkelstein. Mişcarea în articulaţia pumnului este liberă. Suferinţa este observată aproape exclusiv la femeia peste 40 de ani şi cel mai adesea este unilaterală.

20.2.2.4. Şoldul abarticular dureros

Sub denumirea de teno-bursite sau bursite trohanteriene, tendinite de mijlociu fesier, se descriu sindroame dureroase în relaţie cu fenomenele inflamatorii prezente la nivelul elementelor descrise.

Teno-bursitele sunt întâlnite mai ales la femeia între 30 şi 60 de ani. Subiecţii suferinzi sunt frecvent obezi, lombalgici, celulitici. Traumatismele şi microtraumatismele au un rol declanşant.

Clinic, bolnavul prezintă durere pe faţa externă a coapsei, în regiunea trohanteriană, inghinală sau fesieră ; durerea iradiază pe faţa externă sau anterioară a coapsei şi are ritm mecanic. Presiunea unghiului postero-extern al trohanterului provoacă o durere electivă. Semnele de elongaţie radiculară sunt negative şi mişcările şoldului sunt libere. Mişcarea de abducţie a membrului inferior efectuată cu rezistenţă, care pune în tensiune mijlociul fesier, este dureroasă.

20.2.2.5. Genunchiul abarticular dureros

În faţa unui genunchi dureros nu trebuie neglijată patologia generată de afectarea tendoanelor şi ligamentelor juxtaarticulare sau a burselor seroase. Traumatismele directe şi micro-traumatismele repetate, anomaliile de statică a genunchiului favorizează lezarea aparatului abarticular.

20.2.2.5.1. Tendinitele labei de gâscă

Sunt foarte frecvente în practica cotidiană şi sunt cunoscute sub denumirea de periartrita genunchiului.

Clinic, afecţiunea se manifestă prin dureri la nivelul feţei interne a genunchiului, dureri ce iradiază spre gambă şi care sunt persistente în repaus şi agravate de mers şi coborârea scărilor. Două semne permit afirmarea originii abarticulare a durerii şi anume : existenţa unui punct dureros la palparea sub interliniul articular şi reproducerea durerilor în mişcarea de rotaţie internă a membrului inferior, care are capacitatea de a pune în tensiune muşchiul croitor.

20.2.2.5.2. Chistul popliteu Baker

Chistul Baker este consecinţa măririi de volum a bursei poplitee care comunică cu cavitatea articulară. Chistul însoţeşte de obicei fenomenele artritice sau artrozice.

El are mărime variabilă şi poate genera durere, edem maleolar sau chiar fenomene pseudoflebitice, atunci când dimensiunile sale sunt considerabile şi plonjează în gambă.

20.2.2.6. Piciorul abarticular dureros

Tenosinovitele flexorilor, bursitele achiliene, tendinitele achiliene şi rupturile tendonului achilian sunt manifestările cele mai întâlnite la nivelul sistemului abarticular al piciorului.

Entezita calcaneană este frecvent întâlnită în spondilartropatiile seronegative. Existenţa în tabloul clinic la tineri a unei entezite calcaneene înclină diagnosticul în favoarea unei spondilartropatii. La copil, prezenţa unei talalgii sugerează de asemenea o spondilartropatie.

20.2.3. Sindroame dureroase de origine vertebrală şi radiculară

Fenomenele mecanice şi degenerative induc la nivelul coloanei vertebrale o patologie care se remarcă prin frecvenţă şi potenţial invalidant. În plan individual, această patologie reprezintă o sursă importantă de suferinţă, în plan medical, o problemă de diagnostic şi tratament, iar în plan social, costuri ridicate şi pierderi economice.

Hernia de disc este o manifestare extrem de frecventă, favorizată de factori interni (particularităţi morfo-funcţionale ale coloanei vertebrale) şi externi (efortul fizic, mişcarea intempestivă); ea apare în urma ruperii inelului fibros şi exprimării unui fragment de nucleu pulpos spre canalul rahidian, realizându-se astfel iritarea sau compresiunea rădăcinii nervului rahidian. Acest proces mecanic este favorizat de fenomenele degenerative care apar la nivelul inelului fibros şi nucleului pulpos şi care fragilizează discul, făcându-l puţin rezistent, vulnerabil agresiunilor mecanice. Aceste leziuni care se produc la nivelul discului se acompaniază de modificări de tip degenerativ, artrozic, ce apar rapid la nivelul corpului vertebral şi articulaţiilor interapofizare posterioare.

La nivelul discului intervertebral, singurul component inervat este inelul fibros. Ligamentele vertebrale, articulaţiile interapofizare posterioare, osul vertebral şi muşchii au de asemenea o bogată reţea nervoasă. Ramul posterior al nervului rahidian inervează aceste structuri preluând influxul nociceptiv.

Suferinţa discală amintită se poate manifesta la orice nivel, dar leziunile sunt frecvente pe coloana lombară (discul L4-L5, L5-S1 şi L3-L4), mai puţin întâlnite la nivelul coloanei cervicale (discul C5-C6, C6-C7, C7-D1) şi foarte rare la nivelul coloanei dorsale.

Discopatia, după de Seze, are mai multe faze anatomopatologice:

I. protruzia – nucleul pulpos presează inelul insinuându-se printre straturile acestuia
II. prolapsul – inelul este rupt şi un fragment de nucleu migrează
III. extruzia – fragmentul herniat rupe ligamentul posterior
IV. sechestrarea – fragmentul se deplasează pierzând contactul cu nucleul pulpos.

Simptomatologia clinică în faza I se remarcă prin prezenţa unui sindrom vertebral (cervicalgie, dorsalgie sau lombalgie) ce cuprinde ca manifestări durerea vertebrală, contractura musculaturii paravertebrale şi limitarea amplitudinii de mişcare. Sindromul vertebral apare ca urmare a iritaţiei ramului posterior al nervului rahidian, care culege informaţiile de la nivelul meningelui, articulaţiei interapofizare posterioare, ligamentelor.

În următoarele faze rădăcina nervului rahidian este interceptată, iritată sau comprimată, ceea ce generează clinic un sindrom radicular caracterizat prin durere ce iradiază metameric, acompaniată de tulburări de sensibilitate, motricitate şi reflexe.

Fiziopatologia manifestărilor clinice vertebrale şi radiculare are ca suport fenomenul mecanic, la care se adaugă cel ischemic şi inflamator. Studii recente au găsit un exces cantitativ de fofolipază A2 (enzima-cheie a cascadei acidului arahidonic) şi de interleukine, în special IL1. Investigaţia RMN în discopatii cu injectare de gadolinium remarcă o zonă particulară ca aspect, care a fost interpretată ca aparţinând procesului inflamator din regiunea de contact disc-rădăcină. Deci mecanismul fiziopatologic principal este excesul de nociceptie declanşat de ischemia şi inflamaţia care are loc.

În cazurile în care rădăcina este comprimată, clinic apare paralizia nervului respectiv. Instalarea paraliziei este precedată de o etapă hiperalgică, la mecanismul fiziopatologic amintit adăugându-se şi celălalt mecanism, al durerii prin dezaferentare, al durerii neuropatice.

Formele clinice prin care se exprimă discopatia sunt următoarele:

1. ***Lumbago acut.*** Afecţiunea este definită de prezenţa unor dureri intense în regiunea lombară însoţite de blocada segmentului şi intoleranţă pentru ortostatism şi poziţie şezândă.

În marea majoritate a cazurilor patologia se declanşează în urma unui efort de ridicare a unei greutăţi sau a unei mişcări intempestive.

Principalele manifestări clinice sunt:

- durerea lombară instalată rapid, accentuată de mobilizare şi ameliorată de repaus
- atitudinea antalgică a coloanei (cifoza, scolioza)

- contractură musculară paravertebrală
- blocarea unor sensuri de mişcare a coloanei.

Afecţiunea durează 6-8 zile sub tratament, interval în care se atenuează progresiv, dar există şi posibilitatea cronicizării sau agravării şi apariţia iritaţiei radiculare.

2. ***Lombalgia cronică*** se defineşte printr-o durere lombară sau lombo-sacro-fesieră cu durată mai mare de trei luni, care nu a cedat la tratamentele aplicate. Lombalgia apare spontan sau progresiv sau este consecinţa unei lombalgii acute. În general are o evoluţie recurentă, rebelă la tratament, generând incapacitate profesională şi deteriorarea calităţii vieţii. Factorii de risc ai cronicizării sunt de ordin somatic, psihologic şi social.

Anamneza este elementul esenţial al diagnosticului, aducând date despre trecutul lombalgic, tratamentele efectuate şi eficacitatea lor. Criteriile clinice de diagnostic sunt următoarele:

- durere lombo-sacro-fesieră ce jenează statica, mobilitatea vertebrală, dar şi decubitul
- trecutul lombalgic al bolnavului
- puncte trigger active sau *tender points* în zona lombo-sacro-fesieră
- manevre de elongaţie negative
- deteriorarea moderată a staticii şi dinamicii vertebrale.

Examenul obiectiv este sărac, în discordanţă cu acuzele bolnavului; el permite totodată sublinierea comportamentului psiho-afectiv particular al bolnavului.

3. ***Lombosciatica*** este un sindrom lombo-radicular ce rezultă, în peste 90% din cazuri, în urma conflictului dintre discul L4-L5 şi L5-S1 şi rădăcină L5 respectiv S1 a nervului sciatic. Anamneza trebuie să ofere informaţii asupra elementului declanşator, antecedentelor lombalgice şi caracterelor crizei dureroase. Examenul obiectiv trebuie să precizeze diagnosticul de entitate nosologică, de rădăcină afectată şi forma de lezare radiculară (iritativă sau compresivă).

Semnele clinice se grupează în 5 sindroame: rahidian, radicular, dural, miofascial şi neuropsihic, dintre care primele trei sunt obligatorii pentru diagnostic.

Sindromul rahidian constă din:

- durere lombară, lombo-fesieră cu debut brutal sau rapid progresiv, acutizată de mişcare, de efortul de tuse şi ameliorată de repaus
- contractura musculară paravertebrală, reflexă
- deviaţia antalgică a coloanei lombare
- deteriorarea mobilităţii, chiar blocada unor direcţii de mişcare.

Sindromul radicular este reprezentat de:

- durere iradiată sistematizat pe dermatomul L5 (faţa externă a coapsei, gambei, haluce) sau pe dermatomul S1 (faţă posterioară coapsă, gambă, talon, marginea externă a piciorului, ultimele degete)
- parestezii în acelaşi teritoriu
- teste de elongaţie a nervului sciatic pozitive
- tulburări de ordin neurologic, de sensibilitate, motorii şi de reflexe în teritoriul fiecărei rădăcini.

Sindromul dural este uşor evidenţiat prin semnul tusei şi strănutului.

În cazul iritării rădăcinii nervoase, manifestarea clinică este de tip algo-parestezic, iar în situaţiile în care se realizează compresiunea rădăcinii manifestările clinice sunt de tip paralitic.

4. ***Nevralgia de crural*** apare în cazul în care are loc agresiunea rădăcinilor L3 şi L4, cel mai frecvent în spaţiul interdisco-ligamentar de către un fragment discal. În cazul etiologiei mecanice şi degenerative, nevralgia de crural are un debut brutal. Bolnavul acuză o durere intensă, în bară, în zona lombo-sacrată. Durerea iradiază în membrul inferior prin pliul inghinal, pe faţa anterioară a coapsei şi genunchiului. Paresteziile se regăsesc în acelaşi teritoriu şi uneori se exprimă foarte intens pe faţa antero-internă a gambei. Durerea este profundă, lancinantă, cu intensificări nocturne ; atunci când rădăcina este comprimată apar fenomene de pareză în teritoriul cruralului, bolnavul prezentând derobări, dezechilibru la mers şi imposibilitatea urcării sau coborârii treptelor. Examenul neurologic pune în evidenţă deficitul senzitiv, motor şi tulburarea reflexului rotulian.

Evoluţia nevralgiei de crural îmbracă frecvent aspecte agresive şi rebele la tratament.

A doua cauză generatoare de suferinţă la nivelul cruralului (după disc) o reprezintă diabetul. Mononevrita diabetică crurală îmbracă caracterele durerii neuropatice, hiperalgia, hiperestezia şi alodinia fiind adeseori menţionate de bolnav.

5. ***Sindromul ilio-lombar, sindromul joncţiunii dorso-lombare sau sindromul de faţetă*** reprezintă un ansamblu de manifestări dureroase izolate sau asociate ce apar ca rezultat al leziunilor regiunii T12-L1 ; mai rar, suferinţa este expresia unor leziuni mai extinse T11-T12, T12-L1, L1-L2. Leziunile articulaţiilor posterioare de la aceste niveluri, inclusiv surmenajul funcţional şi deranjamentul intervertebral minor pot determina sindrom ilio-lombar.

Tabloul clinic cuprinde o serie de manifestări, şi anume : lombalgia joasă, durerea abdominală şi la nivelul trohanterului, pubalgia şi durerile pseudoviscerale, această topografie algică corespunzând teritoriului de distribuţie a ramului posterior al nervului rahidian T12-L1.

Cea mai frecventă expresie clinică a sindromului este lombalgia joasă, acută sau cronică, prezentă la nivelul regiunii sacroiliace sau fesiere, uni- sau bilaterală ; se apreciază că lombalgia datorată suferinţei coloanei lombare înalte este responsabilă de aproximativ 50% din totalul lombalgiilor mecanice cronice, putând fi uşor confundată cu lombalgia ce are ca origine segmentele inferioare L4-L5 sau L5-S1. Mobilitatea coloanei este afectată, dar niciodată nu se înregistrează atitudini antalgice „în baionetă", ca în cazul implicării coloanei lombare joase.

Alt grupaj simptomatic al sindromului este realizat de durerile la nivelul articulaţiei coxo-femurale ce îmbracă aspectul unei periartrite sau al unei sciatici amputate, având ca origine iritarea ramului perforant lateral ce ia naştere din nervul intercostal T12 şi a nervului iliohipogastric (L1).

Durerile abdominale şi durerile pubiene, în special hemipubalgia, pot simula o pseudo-tendinită de aductori şi mari drepţi abdominali.

Al treilea grup de simptome este reprezentat de sindromul dureros pseudovisceral (dureri pseudodigestive, pseudourologice) ce ridică numeroase probleme de diagnostic diferenţial.

Examenul clinic evidenţiază însă suferinţa segmentelor T12-L1, T11-T12 sau L1-L2, cu limitarea mobilităţii coloanei vertebrale ; cordoanele celulo-teno-mialgice, unilaterale, situate de partea articulaţiilor interapofizare posterioare implicate, ca şi zonele celulalgice localizate în teritoriul cutanat corespunzător celor trei ramuri de diviziune a nervului T12-L1 orientează spre o suferinţă a joncţiunii dorso-lombare.

6. ***Cervicalgia acută.*** Tabloul clinic este dominat de durerea cervicală cu intensitate crescută, cu sediul în regiunea postero-laterală. Durerea poate iradia superior (occipital, preauricular) sau inferior, brahial şi interscapular. Durerea poate fi prezentă şi în repaus, tulbură somnul bolnavului şi limitează mobilitatea coloanei. Într-un număr mare de cazuri are apariţie brutală şi se poate însoţi de torticolis acut. În aceste situaţii bolnavul are o poziţie involuntară caracteristică, cu capul înclinat într-o parte şi rotat. Suferinţa durează

ore sau zile; mişcările minime ale coloanei provoacă dureri insuportabile. Cervicalgia acută se datorează în majoritatea cazurilor modificărilor degenerative şi mecanice de la nivelul discului.

7. *Cervicalgia cronică* se defineşte printr-o durere cu caracter persistent, de intensitate variabilă, resimţită localizat sau difuz, în regiunea cervicală posterioară şi laterală. Durerea poate avea iradieri superioare şi inferioare, scapulo-brahiale. Examenul clinic trebuie să precizeze circumstanţele de apariţie, topografia şi ritmul durerii, factorii de agravare şi ameliorare, durata afecţiunii. Durerea cronică cervicală se însoţeşte frecvent şi de alte manifestări, cefalee, vertijuri, acufene, fosfene, disconfort laringo-faringian, insomnii, stări depresive, dureri precordiale. Aproape toate persoanele asociază un comportament particular. Subiecţii sunt anxioşi, cu tendinţe hipocondriace sau prezintă note revendicative, sinistrozice.

Afecţiunea este rebelă la tratament, trenantă, înregistrează numeroase puseuri acute şi creează bolnavului disconfort fizic şi intelectual care se repercutează asupra calităţilor sale profesionale şi calităţii vieţii.

8. *Nevralgia cervico-brahială* este un sindrom cervical şi al membrului superior apărut ca urmare a iritării sau compresiunii elementelor radiculare cervicale (C5, C6, C6, C7, C8). Topografia durerii este elementul esenţial al diagnosticului, la care se adaugă paresteziile predominant distale.

Caracteristic pentru evoluţia procesului degenerativ din zona cervicală este prezenţa nucleului unco-disco-osteofitic („hernia dura"), rezultat al complexului nucleu pulpos – leziuni artrozice. Nevralgia apare după 40 de ani, afectând mai ales sexul feminin.

În general, debutul afecţiunii este progresiv, fiind precedat de un istoric ce scoate în evidenţă cervicalgia cronică şi durerile interscapulare. Simptomatologia este declanşată de mişcările coloanei, efortul de tuse şi strănut şi expunerea la frig. Manifestările pot avea şi caracter hiperalgic, iar în situaţiile de compresiune a rădăcinii apare paralizia, deficitul senzitiv şi motor.

Topografia brahialgiei depinde de rădăcina afectată. În radiculopatia C5 durerea iradiază în umăr şi partea externă a braţului până la cot; în radiculopatia C6 durerea se descrie pe faţa antero-externă a umărului, braţului, până la police; în afectarea C7, simptomatologia apare pe faţa posterioară a umărului, braţului, antebraţului, faţa dorsală a pumnului, index şi medius; pentru C8, durerea este descrisă pe faţa antero-internă a braţului, pumnului şi în degetele 4 şi 5.

Hernierea de la nivelul discului C6-C7 poate irita rădăcina ce ia parte la formarea nervului toracic anterior sau nervului toracic antero-lateral şi în această siuaţie apar dureri precordiale.

Examenul obiectiv scoate în evidenţă suferinţa coloanei cervicale şi intensitatea sindromului neurologic prin studiul motricităţii, sensibilităţii şi reflexelor.

20.2.4. Sindrom dureros de origine osoasă

Osul, ţesutul cu funcţia de susţinere cea mai importantă, indispensabilă, este dotat cu un sistem de inervaţie dezvoltat, de la nivelul căruia porneşte un influx dureros, foarte puternic în condiţii patologice.

Inervaţia osului este complexă. Învelişul extern, periostul, este acompaniat cu un număr mare de fibre senzitive, ceea ce îi conferă o mare susceptibilitate algică. Această inervaţie senzitivă se continuă la nivelul osului cortical, spongios şi parenchimului medular. Reţeaua preia stimulii dureroşi declanşaţi prin diverse mecanisme: ruptura traveelor, creşterea presiunii osoase şi inflamaţie. În afara acestui tip de inervaţie, la nivelul osului se menţionează şi o altă reţea care aparţine sistemului autonom simpatic şi care acompaniază vasele sanguine al căror perete îl inervează.

Scanned with OKEN Scanner

Se menţionează faptul că răspunsul algic al osului la agresiuni este diferit. Astfel, durerea osoasă poate fi un semnal de alarmă prompt în cazul unui traumatism (fracturi) şi o martoră întârziată într-un proces neoplazic sau în osteoporoză. Evaluarea atentă a caracteristicilor durerii (ritm, evoluţie, fluctuaţii circadiene) permite suspectarea şi identificarea suferinţelor osului.

20.2.4.1. Osteoporoza

Osul osteoporotic se caracterizează prin scăderea masei osoase, deteriorarea microarhitecturii, scăderea rezistenţei mecanice şi creşterea riscului de fractură.

Osteoporoza postmenopauză şi senilă este apreciată şi denumită de numeroşi autori „epidemia silenţioasă" deoarece manifestările apar tardiv pe scena clinicii. Durerile osoase difuze, mai ales vertebrale, scăderea în înălţime şi cifoza toracală cu rază mică de curbură sunt de fapt principalele semne clinice.

Simptomatologia devine evidentă, dramatică chiar, în cazul apariţiei fracturilor, fractura de pumn Colles, de col femural şi tasările vertebrale fiind cele mai frecvente.

Tasările vertebrale au particularităţi clinice care trebuie menţionate ; ele sunt percepute fie prin dureri cu debut lent, persistente, ce deteriorează statica şi dinamica vertebrală şi repausul nocturn, fie ca dureri cu debut acut, iniţiate de eforturi minore, imperceptibile. Rahialgiile se însoţesc de contracturi musculare reflexe ce situează rahisul într-o poziţie antalgică. Treptat fenomenele se estompează şi după o perioadă un nou episod algic, care traduce alte fracturi vertebrale, tulbură activitatea bolnavului.

Mijloacele de investigare a densităţii minerale osoase au progresat enorm în ultima perioadă de timp, în prezent fiind posibilă, prin osteodensitometrie cu raze X sau ultrasonică, determinarea pe unitate de volum a masei minerale. Cu aceste metode sofisticate se poate calcula pragul de fractură.

Progrese substanţiale s-au obţinut şi în domeniul terapiei ; studiile au demonstrat că bifosfonaţii acţionează eficient pe osul osteoporotic reducând durerea şi riscul de fractură.

Bolile reumatismale, în marea lor majoritate, sunt boli cu tendinţă osteoporozantă. Inflamaţia, terapia medicamentoasă, hipofuncţia prelungită a aparatului locomotor, complicaţiile renale şi hepatice se repercutază negativ asupra metabolismului osos.

În schemele terapeutice, corticoterapia ocupă un loc important, uneori fiind necesară administrarea de doze mari, pe perioade lungi de timp, ceea ce reprezintă un factor de risc major pentru osteoporoză. Osteoporoza cortizonică apare prin co-intervenţia unui număr mare de mecanisme (inhibiţie osteoblast, inhibiţie absorbţie calciu şi vitamina D).

20.2.4.2. Osteomalacia

Maladia are la bază o perturbare a metabolismului vitaminei D, cu consecinţe pe mineralizarea osoasă, ceea ce conduce la pierderea solidităţii osului. Osul poate deveni casant şi este foarte susceptibil la deformare, realizând aspecte radiologice particulare („bazin în treflă").

Osteomalacia are cauze multiple, dar cele digestive şi renale ocupă un loc important.

Durerea osoasă este elementul care frapează bolnavul sensibilizat de tabloul clinic de debilitate generală. Fenomenul dureros este difuz. Componenta rizomelică se evidenţiază mai bine la mers. Rahialgiile ocupă toată coloana, dar intensitatea maximă se manifestă pe segmentul dorsal. Algiile şi alterarea stării generale restrâng activitatea bolnavului la minimum.

20.2.4.3. Maladia Paget

Suferinţa are la bază tulburarea în existenţa şi evoluţia celor două procese osoase de bază – sinteza şi distrucţia. În boala Paget, ele se desfăşoară anarhic şi, în consecinţă, apare un os patologic cu morfologie particulară, foarte fragil. Procesul patologic se desfăşoară la nivelul întregului schelet deteriorând atât oasele late, cât şi pe cele lungi.

Anarhia osoasă conduce la apariţia hiperemiei şi a deformărilor osoase. Hiperemia osoasă şi perturbările morfologice declanşează un sindrom algic la nivelul segmentului afectat, pe care bolnavul îl menţionează ca pe o senzaţie de arsură sau greutate. Repausul nocturn agravează simptomatologia. Pe parcursul evoluţiei bolii, pacientul înregistrează şi dureri fulgurante, lancinante, consecutive fisurilor şi fracturilor osoase. În cazul degenerării sarcomatoase, suferinţa bolnavului devine permanentă, invalidantă. Se mai notează la bolnavul pagetic cefaleea care este un tip particular de durere osoasă şi durerile radiculare şi de nervi cranieni, care se declanşează ca urmare a inconvenientelor produse de hipertrofia osoasă.

20.2.4.4. Algoneurodistrofia

Algodistrofia (AD) este un sindrom caracterizat din punct de vedere clinic de durere, tumefacţie, tulburări vasomotorii şi funcţionale ce apar la nivelul unei regiuni a aparatului locomotor, predominant la nivelul membrelor ; suferinţa este generată de o disfuncţie de origine simpatică reflexă.

AD nu este o suferinţă articulară, ci un proces patologic regional ce cuprinde mai multe structuri tisulare : os, sinovială, capsulă articulară, fascie, tendoane, ligamente, tegumente şi ţesut subcutanat ; cartilajul este respectat.

Asociaţia Internaţională pentru Studiul Durerii (IASP) propune termenul *Complex regional pain syndrome* (CRPS) tip I pentru distrofia simpatică reflexă (sindromul generat de diverse etiologii, mai puţin leziunea de nerv periferic) şi tip II, pentru cauzalgie (sindrom legat de leziunea nervului periferic bogat în fibre vegetative).

Prima teorie fiziopatologică larg acceptată a fost teoria vasculară elaborată de Leriche. El susţinea că la baza simptomatologiei clinice stau tulburările vasculare datorate hipersimpaticotoniei. Stimuli diferiţi induc tulburări neurovegetative care generează dezechilibre ale microcirculaţiei locale, care evoluează într-o primă fază cu vasoconstricţie arteriolară, deschiderea anastomozelor arterio-venoase şi staza, iar în a doua fază, cu îngroşarea peretelui arteriolar şi reducerea fluxului sanguin.

În prezent se acceptă că în AD există o disfuncţie periferică la nivelul receptorilor catecolaminici, urmată de alta, la nivelul căilor neurale şi centrilor de transmitere şi modulare a durerii.

Aceste teorii au fost acceptate după cunoaşterea noilor elemente de organizare şi funcţionare a sistemului nervos vegetativ, cele mai importante fiind :

- existenţa unor noi mediatori, în afara celor clasici, la nivelul sistemului vegetativ, care au o acţiune mai puţin rapidă, dar fără îndoială importantă (ATP, neurokinine, enkefaline etc.) ;
- co-existenţa în aceeaşi terminaţie nervoasă a mai multor neurotransmiţători, ce pot fi eliberaţi simultan sau succesiv ;
- existenţa la nivelul fibrelor simpatice a unor aferenţe polimodale de tip C care pornesc de la sinovială şi vase.

Aspecte clinice. Afecţiunea are o distribuţie particulară, cuprinzând un segment al aparatului locomotor, în special mâna, piciorul, genunchiul, umărul şi şoldul.

Cel mai obişnuit simptom este durerea, care poate avea caracter inflamator, mecanic sau mixt, şi care este acompaniată de tumefacţie, tulburări vasomotorii şi trofice şi limitarea amplitudinii de mişcare.

Durerea are intensitate variabilă, de la tolerabilă la hiperintensă, iar în 10% din cazuri îmbracă un caracter cauzalgic ; influenţează dinamica articulară şi adeseori repausul nocturn ; se ameliorează la imobilizarea segmentului, la administrarea de antalgice şi antiinflamatorii nesteroidiene. Alodinia, hiperalgezia, hipersetezia şi hiperpatia sunt nuanţe ale durerii resimţite de bolnavul cu algoneurodistrofie destul de frecvent.

Edemul cuprinde întreaga regiune şi înregistrează şi el variaţii de intensitate, de la pacient la pacient, provocând uneori un aspect pseudoflegmonos ; poate prezenta sau nu godeu.

Fenomenele vasomotorii dau un aspect palid sau intens violaceu regiunii, hipertermic sau rece, şi hipersudorat ; unghiile devin lucioase şi friabile.

Un grad variabil de deteriorare funcţională cuprinde întreaga regiune.

Modificările trofice apar progresiv şi se materializează în atrofii ale ţesutului subcutanat şi cutanat, în retracţii tendino-fasciale, ligamentare şi capsulare, care induc poziţii vicioase (mâna în grifă, retracţii tendinoase) şi reducerea funcţiei artro-kinetice (umăr blocat).

Evoluţia clinică a AD a fost divizată de Steinbroker în trei stadii :

Stadiul I, acut, cald, pseudoinflamator, se remarcă prin fenomene ca durere, tumefacţie, căldură locală, coloraţie violacee şi hipersudoraţie ; simptomele sunt intens exprimate mai ales în formele extremităţilor.

Stadiul II, distrofic, se caracterizează prin dispariţia totală sau parţială a simptomatologiei amintite şi înlocuirea ei cu tulburări trofice, tegumentare şi musculare, mai ales a grupelor intrinseci de la nivelul mâinii şi piciorului.

Stadiul III, atrofic, se remarcă prin apariţia progresivă a atrofiilor cutanate şi subcutanate, care dau tegumentelor un aspect indurat, sclerodermiform ; atrofiile tendino-aponevrotice deformează zona ; totodată se instalează o redoare regională cu importante repercusiuni funcţionale. Aceste sechele (picior equin, mână în grifă, umăr blocat, contractură Dupuytren) apar în 3-4 luni de zile în absenţa unui tratament corect, iar ameliorarea lor necesită un atent şi perseverent program reeducaţional. În practică adesea este dificil de identificat particularităţile fiecărui stadiu, de aceea se preferă de către unii autori divizarea evoluţiei în 2 etape : activă (caldă) şi sechelară (rece).

În concluzie, algodistrofia este o entitate care se particularizează în peisajul bolilor aparatului locomotor prin caracterele şi mecanismele durerii simpatice. Este foarte important pentru tratamentul sindromului de a recunoaşte *simpathetically maintained pain* (SMP) care însoţeşte ambele forme CRPS 1 şi CRPS 2, dar care nu este întâlnită în practică la toţi bolnavii. SMP este menţinută de aferentele nervoase simpatice sau de catecolaminele circulante ; este favorabil influenţată prin blocada simpatică medicamentoasă (anestezice, guanetidina etc.) sau chirurgicală (simpatectomie).

20.2.4.5. Neoplaziile

Într-un cabinet de consultaţie pentru boli reumatismale ne confruntăm frecvent cu durerea neoplazică osoasă.

Leziunile tumorale primitive şi metastatice ale osului, hemopatiile maligne (mielom multiplu, limfoame, leucemii acute), sindroamele mieloproliferative se acompaniază deseori de manifestări osteo-articulare. Mecanismul principal prin care aceste leziuni devin algice este osteoliza malignă, legată de proliferarea celulară canceroasă. Alte mecanisme de producere a durerii se referă la creşterea presiunii intraosoase, la revărsatul de interleukine,

prostaglandine şi radicali liberi ce fac parte din infiltratrul neoplazic. Nu trebuie omisă invazia neoplazică a periostului şi fracturile corticale care sunt de asemenea mecanisme algogene puternice.

Durerile osoase reprezintă simptomatomul cel mai expresiv al mielomului multiplu. Clasic, durerea interesează segmentul axial, în principal rahisul dorsal, bazinul şi coastele. Ele apar de regulă progresiv, la mişcare în prima etapă şi în repaus ulterior. Se pot manifesta şi într-o formă acută, brutală, cu ocazia unei fracturi patologice (vertebra, coasta, cadru obturator, os periferic). Durerea osoasă urmăreşte îndeaproape evoluţia procesului morbid şi de obicei apariţia ei este de prognostic nefavorabil. Unii autori consideră că bolnavul mai supravieţuieşte trei ani de la apariţia sindromului dureros osos.

20.2.5. Sindromul dureros de origine musculară

Organizarea anatomică şi funcţională a muşchiului implică existenţa a două sisteme care ţin sub control musculatura scheletică. Primul culege informaţii prin intermediul receptorilor situaţi în mezenchimul muscular şi este stimulat de factori fizici (mecanici, electrici, termici) şi chimici (metabolici, toxici, produşi de inflamaţie). De aici informaţia este transmisă prin fibrele A delta şi C pe căile cunoscute spre segmentele medulare şi supramedulare. Cel de-al doilea sistem are ca receptori fusul muscular, organul Golgi şi corpusculii Vater Paccini. Informaţiile culese privesc tonusul muscular, starea de contracţie şi de relaxare a muşchiului. Căile de transmitere sunt fibrele nervoase groase ce intră în alcătuirea sistemului gama, sistemul tonusului muscular.

Durerea musculară este o cauză frecventă de suferinţă şi consultaţie într-un cabinet medical. Durerea musculară, mialgia, are multiple nuanţe de exprimare ce se datoresc unor mecanisme patogenice diferite. Principalele procese patologice care produc durere sunt de tip mecanic (contracţie, întindere musculară), metabolic, ischemic (claudicaţia arterială), chimic-inflamator (miozitic) sau prin dereglarea mecanismelor de percepţie şi control al durerii (fibromialgie, sindrom miofascial).

Durerea musculară poate fi acută (ruptură, crampă musculară, claudicaţie), cronică, cu predominanţă la nivelul centurilor şi însoţită de scăderea forţei musculare (polimiozita), cronică difuză, însoţită de fatigabilitate, insomnii (fibromialgie). O nuanţă particulară de durere este starea de curbatură întâlnită într-o serie de afecţiuni.

Bolile reumatismale în care durerea musculară se află pe primul plan sunt miopatiile inflamatorii cronice, fibromialgia, sindromul miofascial.

1. ***Miopatiile inflamatorii*** sunt primitive (poli/dermatomiozita) şi secundare, după administrare de droguri (clorochin, clofibrat), postinfecţioase, paraneoplazice.

Polimiozita face parte dintre colagenozele majore şi are ca suport patogenic tulburarea imună iniţiată de limfocitele TCD4+ la nivelul fibrei musculare. În consecinţă, apare o necroză cu grave repercusiuni asupra funcţiei aparatului locomotor. Sindromul muscular, sindromul principal al bolii, are două mari expresii clinice: mialgia şi scăderea de forţă musculară. Sindromul este foarte intens pe grupele proximale în polimiozită şi difuz, ocupând grupele proximale şi distale în miozita cu incluziuni. Cele două simptome se conjugă într-un mod nefericit şi plasează bolnavul într-o stare clinică critică, incapabil să menţină ortostatismul şi să efectuaze gestualitatea zilnică de autoîngrijire. Totodată, intensitatea sindromului muscular este mijlocul de apreciere a eficacităţii tratamentului.

2. ***Fibromialgia (FM)*** este o formă de reumatism extraarticular ce se caracterizează prin dureri musculo-scheletale difuze, cronice şi prezenţa unor *tender points*, zone de mică

Scanned with OKEN Scanner

suprafaţă situate la nivelul muşchilor şi la nivelul inserţiilor tendino-musculare, sensibile la palpare. Aceste simptome musculo-scheletale se asociază şi cu alte manifestări clinice, dintre care cel mai frecvent întâlnite sunt: fatigabilitatea, tulburările de somn şi colonul iritabil.

De-a lungul timpului, în fibromialgie s-au suspicionat numeroase tulburări de ordin central şi periferic.

Mecanisme musculare. Iniţial au fost evocate leziuni locale la nivelul fibrelor musculare, de ordin structural (atrofii de fibrile de tip II, edem local, anomalii mitocondriale), metabolic (scăderea ATP, ADP, fosfocreatinei), anomalii de oxigenare locală, prin reducerea vascularizaţiei la nivelul „tender points" (ipoteza hipoxiei musculare şi a ţesutului conjunctiv), tulburări ale contracţiei musculare. Aceste constatări nu au putut oferi însă o explicaţie satisfacătoare durerii difuze şi persistente, fatigabilităţii, tulburărilor de somn şi stărilor depresive; multe dintre aceste anomalii au fost evidenţiate şi la persoanele sănătoase.

Mecanisme reflexe. Alţi cercetători, printre care şi Yunus, au emis ipoteza intervenţiei unor mecanisme reflexe în apariţia durerii cronice; astfel, microtraumatismele repetate, nesemnificative, stresurile posturale de la nivelul coloanei întreţin prin elemente reflexe, mai ales la persoanele anxioase, ciclul durere-spasm.

Cercetările întreprinse în direcţia modificărilor de ordin central s-au focalizat asupra a trei elemente: tulburări de somn, tulburări de percepţie a durerii şi tulburări neuropsihice.

Tulburări de somn. În prezent este acceptat faptul că în fibromialgie există, la marea majoritate a bolnavilor, tulburări ale somnului profund cu deteriorarea fazei IV NREM; pe EEG în această fază se constată apariţia unor unde de tip alfa-delta. Somnul pacientului cu fibromialgie nu este reconfortant şi se asociază cu un număr mai mare de treziri în comparaţie cu martorii; permanent, la trezire, pacientul acuză o stare de oboseală ce influenţează comportamentul fizic şi profesional al bolnavului.

Tulburări neuropsihice. Bolnavii cu fibromialgie au un spectru particular neuropsihic, care se concretizează într-un comportament depresiv şi anxios. Statisticile notează că un procent de 25% dintre bolnavi sunt într-o stare depresivă în momentul examinării, iar 50% descriu în antecedente aceste manifestări. Se descriu chiar familii ale bolnavilor cu fibromialgie în care există un număr mare de membri depresivi.

Tulburări în percepţia şi modularea durerii. Numeroase studii susţin ideea că manifestările din FM se pot explica prin existenţa tulburărilor în percepţia şi modularea durerii. Se ştie astăzi că nocicepţia este un fenomen complex, care cuprinde procesul de activare al receptorilor, neuromediatori, căile de transmitere (fibrele A beta, A delta şi C) şi conexiunile cu nucleii subcorticali şi cortexul. Cea mai importantă descoperire în domeniul durerii a fost identificarea căilor descendente inhibitorii mediate de enkefalină, serotonină, adrenalină, precum şi a nucleilor rafeului, talamici, hipotalamici, locus ceruleus, formaţiunea reticulată, sistemul limbic de unde pornesc aceste căi. Tulburările de ordin funcţional de la nivelul acestor nuclei şi în special de la nivelul sistemului limbic, al cărui rol în comportamentul emoţional şi durere a fost dovedit, pot genera manifestări cronice dureroase de tip fibromialgic. În sprijinul acestei teorii vin şi constatările recente care au arătat existenţa unui deficit de beta-endorfine şi o creştere a nivelului substanţei P.

Modificări neuro-hormonale. Investigaţiile întreprinse în direcţia dozărilor neurohormonale au arătat că în fibromialgie există deficienţe cantitative ale serotoninei şi ale altor neurotransmiţători cu rol în controlul durerii, somnului şi stărilor neuro-emoţionale (anxietate, depresie). Următoarele constatări susţin ipoteza deficitului de serotonină în fibromialgie:

- nivelul seric al triptofanului (precursor al serotoninei) este scăzut la pacienţii cu fibromialgie
- transportul plasmatic al tripofanului este scăzut în fibromialgie

- în lichidul cerebro-spinal, nivelul serotoninei şi al metabolitului acesteia, acidul 5 hidroxi-indolacetic, este scăzut
- există o relaţie inversă între nivelul triptofanului şi durerea matinală
- drogurile serotoninergice au efect benefic.

Au fost descrise şi alte anomalii neuro-hormonale precum scăderea somatomedinei C, scăderea cortizolului endogen şi creşterea prolactinemiei, fapt întâlnit la 71% dintre bolnavii cu fibromialgie.

Se acceptă ca o concluzie că aspectele clinice majore din fibromialgie (durerea difuză, *tender points*, fatigabilitatea şi tulburările de somn) reprezintă rezultatul cooperării factorilor periferici şi centrali.

La examenul obiectiv, de cele mai multe ori, pacientul se prezintă cu un grad de contractură musculară, ceea ce face ca mişcarea activă şi pasivă să se realizeze cu dificultate, deşi nu se pot evidenţia modificări patologice la examinarea articulaţiei sau a muşchiului. Palparea digitală a unor anumite regiuni anatomice relevă dureri intense care fac pacientul să tresalte şi chiar să refuze continuarea examinării. Aceste puncte hipersensibile, de obicei simetrice, sunt cunoscute sub denumirea de „tender points". ARA recunoaşte în FM posibilitatea identificării a 18 *tender points* prin care deosebim durerea din FM de alte tipuri de durere reumatismală.

Aceste 18 puncte sunt dispuse simetric pe partea dreaptă şi stângă a organismului, şi sunt localizate:

- occipital (inserţia muşchilor suboccipitali)
- cervical (nivelul apofizei transverse C5-C7)
- trapez (1/2 mijlocie a marginii superioare)
- supraspinos (inserţia pe marea tuberozitate)
- coasta a doua (joncţiunea condro-costală)
- epicondilian (la 2 cm distal de epicondil)
- gluteal (în cadranul extern al fesei)
- marele trohanter (marginea posterioară)
- genunchi (faţa internă).

Prezenţa a 11 din cele 18 tender points, cu o durată de cel puţin trei luni susţin diagnosticul.

Pentru identificarea tender points bolnavul trebuie să fie într-o poziţie confortabilă, iar examinatorul, folosind policele sau indexul, exercită presiuni cu o forţă de aproximativ 4 kg pe fiecare microregiune. Pentru a confirma semnificaţia reală a tender points se cercetează şi punctele de control: unghia policelui, 1/3 mijlocie a antebraţului şi faţa anterioară a coapsei. În cursul palpării bolnavului se mai pot remarca şi alte semne utile diagnosticului precum dermografismul şi hiperestezia cutanată.

Dat fiind suportul particular al durerii din fibromialgie, schemele terapeutice înregistrează şi ele elemente specifice. Indicaţia principală o reprezintă antidepresivele triciclice la care se adaugă măsuri non-farmacologice de reprogramare motrică şi antrenare a bolnavului (fitness).

3. *Sindroame miofasciale*

Între formele regionale de dureri musculo-scheletale cronice se află şi sindromul miofascial, care se caracterizează prin prezenţa punctelor trigger descoperite la palparea digitală. Toate regiunile topografice ale organismului pot prezenta astfel de sindroame, dar prevalenţa lor este crescută mai ales pe regiunea lombo-sacrată şi coloana cervicală.

Scanned with OKEN Scanner

Afecţiunea este prezentă la toate etapele de vârstă, cu o incidenţă maximă între 30 şi 50 de ani. Pentru identificarea punctelor trigger bolnavul trebuie aşezat într-o poziţie confortabilă, relaxat; muşchiul se rulează transversal cu ajutorul degetelor. Punctul trigger are următoarele elemente definitorii:

- hipersensibilitatea exagerată la palparea unor suprafeţe mici de până la 1 cm^2
- noduli sau benzi detectate în muşchiul afectat
- durere la contracţia sau întinderea muşchiului

Un alt semn clinic important pentru diagnostic este durerea referită ce porneşte din punctul trigger spre zona de referinţă.

Fiziopatologia durerii miofasciale se încadrează de asemenea în mecanismele defectuoase de percepţie şi modulare acceptate pentru fibromialgie.

20.2.6. Durerea neuropată

Bolile reumatismale au manifestări clinice multiple, guvernate de mecanisme patogenice complexe care-şi conjugă adesea potenţialul nefast.

Bolnavul reumatic se confruntă uneori cu mai multe tipuri de durere, fiecare având mecanismul său patogenic. Astfel, în poliartrita reumatoidă bolnavul percepe durerea articulară, expresie a excesului de nocicepţie ce rezultă din inflamaţia sinovială, dar poate fi chinuit şi de durerea generată de polineuropatia senzitivo-motrică ce apare prin lezarea vasei nervorum. Aceasta din urmă este un exemplu tipic de durere neuropată.

Durerea neuropată îmbracă unele caractere, care în principal sunt:

- prezenţa ei într-o zonă de deficit senzitiv
- prezenţa paroxismelor algice, a cauzalgiilor, alodiniilor sau hiperalgeziei.

Mecanismele patogenice ale durerii neuropate vizează în special modificările de la nivelul cornului dorsal al măduvei, unde se înregistrează o hiperexcitabilitate prin pierderea aferenţelor normale.

Mecanismul *wind-up* poate interpreta de asemenea durerea neuropată.

Entităţile ce se pot încadra în acest tip de durere sunt polineuropatiile şi nevritele multiplex din bolile de colagen, vasculite şi poliartrita reumatoidă, precum şi fibrozitele şi arahnoiditele ce apar postintervenţie pentru hernie de disc sau în spondilita anchilopoietică în urma procesului inflamator şi fibrozitic care se desfăşoară la nivelul leptomeningelui.

20.2.6.1. Vasculitele

Vasculitele se caracterizează prin evoluţia unui proces inflamator imun la nivelul peretelui vascular. Ele pot apărea ca o complicaţie a unei boli autoimune (PR, LES, sindrom Sjogren) sau sunt primitive. Mecanismele imunologice care declanşează o vasculită sunt intervenţia complexelor imune, imunitatea mediată celular şi imunitatea mediată prin anticorpi. Fenomenul vasculitic, în ambele ipostaze, primitiv sau secundar, se poate manifesta şi la nivelul vasei nervorum determinând tabloul clinic al unei polineuropatii periferice. În PR, neuropatia periferică este întâlnită în 46% din cazuri, iar în LES, în proporţie de 10% din cazuri.

Neuropatiile periferice din bolile reumatismale îmbracă mai multe aspecte clinice:

- polineuropatii senzitive
- polineuropatii senzitivo-motorii
- mononevrită multiplex.

Polineuropatiile senzitive şi senzitivo-motrice caracterizează vasculitele secundare din bolile autoimune; ele apar tardiv, după mulţi ani de evoluţie a bolii, au mers progresiv şi sunt o permanentă sursă de durere pentru aceşti bolnavi.

Mononevrita multiplex are un debut acut şi se exprimă prin hiperalgezie, hiperestezie şi deficit motor ce se instalează în teritoriul unui nerv periferic. Ea reprezintă o manifestare frecventă de debut a vasculitelor primitive; de exemplu, 30% din panarteritele nodoase debutează cu nevrita multiplex în teritoriul medianului, cubitalului, sciaticului popliteu intern sau extern.

20.2.6.2. Sindroamele de entrapment

Sindroamele de entrapment apar în urma lezării unui nerv periferic în canalul osteofibros pe care acesta îl traversează; simptomatologia ce se declanşează se încadrează de asemenea în mecanismele durerii neuropate.

20.2.6.2.1. Sindromul de canal carpian

Prin lezarea de tip inflamator sau degenerativ, fibrotic sau traumatic a formaţiunilor tenosinoviale, fasciale, ligamentare, musculare pot apărea fenomene de compresiune a unor nervi periferici, cu repercusiuni pe funcţia muşchilor şi articulaţiilor din teritoriu. Aceste compresiuni au loc în canalele osteo-fibroase pe care nervul le traversează şi din această cauză suferinţele poartă numele de sindroame canalare sau sindroame de *entrapment*.

Nervul median, la nivelul tunelului carpian, nervul cubital la nivelul cotului sau în canalul Guyon format de piziform şi ligamentul superficial al carpului, nervul interosos posterior la nivelul muşchiului supinator reprezintă trunchiurile nervoase ale membrului superior ce suferă leziuni de entrapment.

Sindromul de canal carpian este cea mai frecventă leziune de acest tip întâlnită în practica reumatologică şi este considerată prototipul neuropatiei de entrapment.

Simptomul principal este disestezia percepută în teritoriul senzitiv al nervului, resimţită variabil, ca senzaţie de furnicătură sau înţepătură, care tulbură somnul bolnavului şi face imprecise şi dificile mişcările mâinii; tulburările de sensibilitate se accentuează cu mişcările de flexie şi extensie ale pumnului.

Alt simptom ce se alătură în unele cazuri paresteziilor este durerea cu intensitate moderată, pe care bolnavul o percepe în teritoriul medianului, şi care poate iradia ascendent spre antebraţ şi umăr.

În compresiunile severe şi prelungite, funcţia motorie a nervului este compromisă şi, în consecinţă, apar amiotrofii la nivelul eminenţei tenare (în special scurtul abductor al policelui) şi tulburări funcţionale ale mâinii, prin deteriorarea pensei polidigitale.

20.2.6.2.2. Sindromul de canal tarsian

Neuropatiile canalare apar frecvent şi la nivelul membrului inferior. Nervii afectaţi sunt: femuro-cutanatul la nivelul coapsei, peronierul şi tibialul.

Simptomatologia clinică constă din parestezii şi dureri plantare şi la nivelul degetelor, în teritoriul inervat de tibialul posterior; simptomatologia cunoaşte o accentuare nocturnă. Examenul obiectiv evidenţiază tulburări de sensibilitate şi scădere a forţei musculare în formele severe. Percuţia spaţiului retromaleolar (semnul Tinel) declanşează simptomatologia.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

20.3. Strategia terapeutică în durerea reumatismală

În bolile reumatismale terapia este complexă, cuprinzând metode variate şi scopuri multiple. Principalele linii directoare ale programelor terapeutice sunt:

- diminuarea inflamaţiei şi durerii (terapie simptomatică)
- stoparea sau încetinirea progresivităţii bolii (tratament de fond sau remisiv)
- menţinerea sau refacerea funcţiei mio-artro-kinetice (terapie de reeducare funcţională).

Eficienţa terapiei depinde de precocitatea administrării, de adaptarea schemelor şi dozelor la necesităţile bolnavului, de alcătuirea unui program concertat de rezolvare a scopurilor propuse.

În bolile inflamatorii cronice se recomandă iniţial o atitudine agresivă, care asociază un număr de produşi cu rol imuno-reglator, iar pe măsura diminuării severităţii bolii numărul drogurilor se reduce. În bolile degenerative tratamentul cu condroprotectoare trebuie introdus din fazele incipiente ale bolii şi durează 3-4 ani.

Dezideratele mai sus prezentate se concretizează prin aplicarea unui număr important de mijloace (tabelul 1). Selectarea regimului terapeutic depinde de tipul, severitatea şi stadiul bolii. Diversele modalităţi de tratament vor fi puse în practică prin intervenţia concertată a medicului reumatolog, ortoped, psihiatru, psiholog, kinetoterapeut, ergoterapeut.

Profilaxia secundară şi terţiară are de asemenea valoare deosebită şi face parte obligatoriu din ansamblul terapeutic.

Tabelul 1. *Mijloace terapeutice*

• **Medicamente**	
– *Tratamentul sistemic al durerii*	• Analgezice • AINS • Corticoizi • Relaxante musculare • Droguri psihoactive
– *Tratamentul sistemic pentru stoparea evoluţiei*	• DMARD (săruri de aur, D-penicilamina, antimalarice de sinteză, metotrexat, salazopirina, ciclosporina, ciclofosfamida) • Condroprotectoare
– *Tratament topic*	• AINS în uleiuri hiperemiante, geluri, spray • Infiltraţii locale cu anestezice, corticoizi sau alte substanţe
• **Fizio-kinetoterapie**	
– posturări	
– aplicaţii de rece şi cald	
– electroterapie de joasă, medie şi înaltă frecvenţă (inclusiv TENS)	
– masaj	
– ultrasunete	
– kinetoterapie	
– terapie ocupaţională	

- **Psihoterapie**
  - şedinţe de discuţii – terapie individuală şi de grup
  - tehnici de relaxare
- **Tehnici ortopedice şi ortopedo-chirurgicale**
  - orteze
  - chirurgie de protezare
  - chirurgie de decompresiune a rădăcinilor nervoase
  - chirurgie de stabilizare a articulaţiilor periferice şi coloanei vertebrale
- **Terapie alternativă**
  - acupunctura etc.
- **Tratament igieno-dietetic**

Diversele mecanisme implicate în producerea durerii necesită alegerea mijloacelor terapeutice; durerea prin exces de nocicepţie răspunde la terapia antiinflamatorie şi analgezică şi la tehnicile fizicale care influenţează *poarta* la nivel medular; antidepresivele triciclice, anticonvulsivantele controlează în special durerea neuropată.

Relaţia duală medic-pacient are o importanţă particulară în tratamentul durerii cronice, de aceea trebuie construită printr-o atentă examinare, informare şi supraveghere a bolnavului.

20.3.1. Tratamentul durerii din bolile reumatismale

Tratamentul durerii sistemului musculo-scheletal reprezintă o prioritate în reumatologie. Atitudinea terapeutică se stabilileşte după anamneză şi examenul fizic corect efectuate care orientează asupra tipului de durere (inflamatorie, mecanică), structurilor care o generează (articulare, extraarticulare etc.) şi grupului de boli sau entităţii căreia îi aparţine.

20.4.1.1. Analgezice

Tabelul 2. *Analgezice*

Tipul	
Treapta III OMS (opioizi) • Pentazocin (Fortral) • Tramadol (Tramal, Mabron) • Lamalină • Fentanil (Durogezic)	*Treapta I şi II OMS* • Aspirină – 3 g/zi • Paracetamol – 3 g/zi • Metamizol • Acid propionic • Dextropropoxifen • Codeină • Codeină+Aspirină+Paracetamol • Dextropropoxifen+Paracetamol
Indicaţii	
• În literatura clasică opiaceele nu sunt indicate • Studii recente le aduc în atenţie în tratamentul durerii cronice în general, dar şi în tratamentul durerii reumatismale cronice	• În tratamentul inflamaţiei şi durerii provocate de artrite, periartrite, algodistrofii, iritaţii de nerv periferic

Indicaţii	
• Se indică în compresiunile rădăcinii nervilor rahidieni, în puseurile din PR, SA, postintervenţii chirurgicale etc.	
Reacţii adverse	
• Detresă respiratorie • Bradicardie • Tahicardie (pentazocin) • Hipotensiune	• Paracetamol – suferinţă hepatică • Metamizol – agranulocitoză rar, neutropenie • Alergii • Epigastralgii, ulcer, hemoragii • Inhibiţie medulară
Precauţii	
	• Administrare postprandială • Asociere cu gastroprotectoare • Monitorizarea bolnavului (sanguin, renal, hepatic)

20.3.1.2. Anestezice locale

Abordul uşor al formaţiunilor articulare şi abarticulare favorizează administrarea locală a unor preparate de tip anestezic sau antiinflamator.

Anestezicul local este folosit singular sau în asociere cu un corticoterapic, de preferinţă retard. Punctele trigger, *tender points*, formaţiunile anatomice cu rol reflex (ganglionul stelat, simpaticul lombar), inserţiile tendinoase sunt situsurile frecvent abordate pentru calmarea durerii musculo-scheletale.

Tabelul 3. *Anestezice locale*

Preparatul	Concentraţia	Durata acţiunii
Procaina	1‰, 2‰	30-60 minute – scurtă durată
Lidocaina	0,5%, 1‰, 2‰	60-120 minute – durată medie
Bupivacaina	0,250%, 0,50%, 0,750%	> 400minute – lungă durată
Reacţii adverse		
• Reacţie alergică • Bradicardie		
Contraindicaţii		
• Tulburări de conducere • Insuficienţă cardiacă severă		

20.3.1.3. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS sunt substanţele medicamentoase cele mai prescrise în bolile reumatismale. Toate grupele şi derivaţii cunoscuţi şi toate formele de administrare (orală, parenterală, intrarectală) au aplicabilitate în reumatologie. Ele se administrează pe termen scurt sau lung, iar bolnavul trebuie avertizat şi monitorizat pentru a surprinde la timp efectele nedorite.

Scanned with OKEN Scanner

Ultimii ani au aşezat tratamentul cu AINS pe un drum nou, prin sinteză de produşi eficienţi în protejarea mucoasei digestive (inhibitori de H2, de pompă protonică, prostaglandine de sinteză) şi mai ales prin asimilarea de antiinflamatori, inhibitori specifici de ciclo-oxigenază 2, al cărei rol în inflamaţie este bine precizat.

Prescrierea unui tratament cu AINS trebuie să reţină atenţia printr-o serie de precauţii:

- asocierea de AINS nu este admisă pentru că nu se obţine creşterea efectelor antiinflamatorii, ci numai a potenţialului reacţiilor adverse
- asocierea cu steroizi este recomandată în formele severe de inflamaţie
- asocierea cu analgezice cu acţiune centrală este benefică
- asocierea cu psihotrope este foarte activă în unele forme de durere cronică
- prescrierea celei mai mici doze eficiente şi ajustarea ei ulterioară în funcţie de intensiatea durerii şi inflamaţiei.

Prescripţia este făcută numai după aplicarea unui set de întrebări care precizează:

- dacă au existat fenomene alergice în antecedente
- dacă au existat fenomene patologice digestive sau renale
- dacă există o medicaţie cronică (antidiabetice, anticoagulante, nitriţi).

Alegerea tipului de AINS se face în funcţie de efectul antiinflamator şi analgezic şi de patologia căreia ne adresăm (de exemplu, aspirina este mai utilă în poliartrita reumatoidă; fenilbutazona şi indometacinul în spondilartritele seronegative; diclofenacul în nevralgii). De asemenea, trebuie ştiut faptul că unele medicamente în doze mici sunt puternic analgezice, iar în doze mari au efect antiinflamator mai puternic (ibuprofenul).

Indicaţiile AINS:

- reumatismul inflamator cronic
  - în formele puţin severe
  - în formele severe de PR şi bolile ţesutului vasculo-conjunctiv în asociere cu medicaţia de fond
  - în formele severe în asociere cu corticoterapia
  - în bolile ţesutului vasculo-conjunctiv corticoterapia se poate indica fără AINS.
- reumatismul degenerativ
  - AINS reprezintă medicaţia cea mai prescrisă pentru combaterea durerii şi a reacţiilor inflamatorii intermitente; numeroase cercetări au evidenţiat însă rolul nefast al AINS asupra proteoglicanilor din cartilajul articular, ceea ce impune restricţii în administrarea lor.
- reumatismul abarticular
  - la toate vârstele şi în toate situaţiile clinice se folosesc AINS pentru combaterea durerii şi inflamaţiei.
- artritele microcristaline
  - combaterea durerii şi inflamaţiei în gută şi pseudogută se face cu AINS şi analgezice.
- algoneurodistrofia
  - combaterea durerii se face cu AINS şi analgezice, cu sau fără asociere de blocaj simpatic.
- nevralgii
  - durerea şi inflamaţia din suferinţele discale se combate cu AINS şi analgezice.

20.3.1.4. Corticoterapia

a. Corticoterapia sistemică

Reprezintă un sprijin deosebit în tratamentul bolilor reumatismale dacă se respectă indicaţiile şi se adaptează modul de administrare, dozele, tipul preparatului la necesităţile reale ale bolnavului şi se combat la timp reacţiile adverse.

Scopurile terapiei sunt :

- inhibarea reacţiilor inflamatorii locale şi sistemice
- ameliorarea durerii prin reducerea inflamaţiei
- ameliorarea funcţiei articulare şi facilitarea reeducării funcţionale.

Principii de bază în utilizarea corticoterapiei :

- de regulă, în bolile reumatismale corticoidul este o terapie simptomatică, niciodată nu este administrat ca medicaţie de fond ;
- corticoidul este un drog antiinflamator şi nu un antalgic ;
- în procesele locale se administrează topic, iar în cele sistemice pe cale generală ;
- corticoterapia se utilizează în general în cure scurte ; de la aceasta fac excepţie bolile ţesutului vasculo-conjunctiv şi poliartrita reumatoidă.
- sevrajul va fi efectuat lent, gradual, cu ajutorul AINS.

Indicaţii :

- bolile ţesutului vasculo-conjunctiv (LES, miopatii inflamatorii idiopatice, vasculite)
- boli reumatismale inflamatorii (polimialgia reumatică, poliartrita reumatoidă) ; administrarea în PR este acceptată mai ales până la apariţia efectelor medicaţiei de fond ;
- în formele de reumatism inflamator ce nu răspund la AINS ;
- combinarea cu imunosupresoarele în cazul complicaţiilor vasculare şi sistemice din PR, spondilartritele seronegative şi bolile ţesutului vasculo-conjunctiv.

Reguli de administrare :

- administrare circadiană : doza totală va fi prescrisă între orele 6 şi 8 dimineaţa ; în cazul dozelor foarte mari se acceptă divizarea în două prize ce se dau la un interval scurt ;
- utilizarea de preparate retard în formele ce necesită terapie îndelungată ;
- administrarea alternativă va fi evitată în cazurile durerilor şi inflamaţiei importante ;
- pulse-terapia se indică în formele severe de LES, PR, miopatii inflamatorii idiopatice, sindrom Sjogren ;
- administrare concomitentă de clorură de potasiu ;
- prevenţia osteoporozei în cazul administrării prelungite în doze mari, perioade lungi de timp.

Pulse-terapia se realizează numai sub controlul medicului specialist. Se introduce intravenos până la doza maximă de 1000 mg metil-prednisolon în 50 ml soluţie NaCl ; se poate administra o singură dată sau de trei ori la 24 ore interval. Tehnica este precedată de un bilanţ ce include determinarea glicemiei, ionogranei şi traseul EKG. Riscurile cele mai importante sunt moartea subită, suferinţa renală şi infecţiile.

b. Corticoterapia locală

Acest tip de tratament este indicat în :

- fenomene inflamatorii articulare
- fenomene inflamatorii extraarticulare.

Pentru administrarea intraarticulară se folosesc produşi cu durată lungă de acţiune, evitându-se suspensiile care se pot acompania pentru scurte perioade de timp de exacerbarea simptomatologiei prin apariţia unei artrite microcristaline. Injecţia intraarticulară cu steroizi are efect temporar asupra inflamaţiei şi se aplică în următoarele situaţii:

- monoartrite sau oligoartrite acute
- artrite cronice, în scopul facilitării recuperării funcţionale
- artroze în puseu inflamator.

Administrarea intraarticulară nu trebuie să fie abuzivă şi pentru aceasta nu se admit mai mult de trei infiltraţii pe an, spaţiate de intervale de câteva luni; corticoidul poate accentua degradarea proteoglicanilor cartilajului.

Dozajul administrării intraarticulare este reglat de mărimea articulaţiei şi produsul folosit.

Tabelul 4. *Terapia intraarticulară*

Tipul articulaţiei	Prednisolon	Metilprednisolon	Triamcinolon	Dexametazon	Betametazon
Mari	25-50 mg	20-40 mg	20-40 mg	4-6 mg	4-6 mg
Medii	10-25 mg	10-20 mg	10-20 mg	2-4 mg	2-4 mg
Mici	5-10 mg	4-10 mg	2,5-5 mg	0,5-1 mg	0,5-1 mg

În suferinţele abarticulare corticoidul se administrează tot în infiltraţii, cu atenţie pentru a nu leza tendonul care se poate rupe. În unele suferinţe ale ţesutului moale, infiltrarea punctului trigger sau a *tender point* reprezintă un real beneficiu pentru bolnav.

Infiltraţiile cu corticoid retard efectuate în suferinţele degenerative şi mecanice ale coloanei vertebrale combat fenomenele algice şi reprezintă un adevărat beneficiu pentru bolnav, cu următoarele condiţii:

- eliminarea altor cauze patologice pe care Williams le intitulează *red flags* (tumori, infecţii specifice şi nespecifice, anevrisme)
- adaptarea tehnicii de lucru şi a tipului de infiltraţie situsului patologic (infiltraţii epidurale, de AIP, gaura sacrata etc.)
- respectarea indicaţiilor şi contraindicaţiilor generale şi locale.

Contraindicaţiile administrării locale sunt următoarele:

- tendinţa la sângerare (spontană sau indusă)
- artrite posttraumatice sau fracturi intraarticulare
- deteriorarea importantă a articulaţiei şi instabilitatea articulară
- lipsa de răspuns la administrările anterioare
- contraindicaţiile generale ale corticoterapiei.

Evenimentele adverse ce pot apărea în urma infiltraţiilor locale sunt:

- atrofia cutanată
- ruptura de tendon
- artrita microcristalină
- reacţii sistemice.

20.3.1.5. DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

Acest grup de medicamente nu poate fi considerat ca o medicaţie curativă în acest tip de boli ci doar ca o medicaţie ce se adresează şi inhibă unele mecanisme patogenice. Acest grup nu poate contribui la inhibiţia directă a durerii, dar prin estomparea sau stingerea unor mecanisme patogenice diminuează sistemul biochimic ce participă la iniţierea şi perpetuarea durerii.

Poliartrita reumatoidă şi bolile ţesutului vasculo-conjunctiv beneficiază în prezent de acest grup terapeutic.

Cele mai utilizate medicamente sunt antimalaricele de sinteză, sulfasalazina, sărurile de aur, imunosupresivele, imunomodulatoarele. Ultimele două grupe medicamentoase menţionate sunt foarte mult utilizate în ultima perioadă în tratamentul bolilor autoimune. Există multe necunoscute în direcţia modului lor de acţiune, în prezent acceptându-se doar câteva principale căi de acţiune:

- normalizarea reacţiilor patologice ale sistemului imun
- blocarea activării şi proliferării celulelor imunocompetente (macrofag, limfocit T)
- blocarea monokinelor şi limfokinelor
- blocarea sistemului complementului
- blocarea sau neutralizarea mediatorilor inflamaţiei.

În terapia bolilor reumatismale se cunosc şi alte metode cu rol supresiv şi imunomodulator, şi anume:

- serurile antilimfocitare
- iradierea limfocitară
- plasmafereza
- drenajul canalului limfatic.

Viitorul şi speranţele tuturor se îndreaptă tot mai mult spre imunomodularea biologică, rezultatele deja obţinute prin folosirea anticorpilor anti-TNF alfa sau a blocanţilor de receptori de interleukine şi TNF alfa fiind încurajatoare.

20.3.1.6. Condroprotectoarele

Agenţii condroprotectori sunt utilizaţi în scopul prevenirii sau încetinirii proceselor degradative ale cartilajului articular, în artroze. Ei intervin fie prin stimularea sintezei proteoglicanilor cartilajului articular, fie prin inhibarea enzimelor degradative a acestora şi normalizarea echilibrului sinteză-proteoliză.

Tratamentul cu condroprotectoare impune două condiţii: prima se referă la necesitatea unui abord terapeutic precoce, iar cea de-a doua se referă la obligativitatea folosirii acestora perioade îndelungate de timp.

Condroprotectoarele cele mai folosite în prezent sunt glicozaminoglicanii, diarcerheina, acidul hialuronic, extractul de avocado şi soia.

Primul congres mondial al Societăţii de cercetare a Artrozei (OARS) în 1992 a propus o nouă denumire şi clasificare a acestor produşi; ei poartă numele de *slow-acting drugs in osteoarthritis* (SADOA) şi se divid în două subgrupe: *symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis* (SYSADOA) şi *disease modifying osteoarthritis drugs* (DMOAD). Prima categorie influenţează în mod remarcabil şi durerea în 1-2 luni de la începutul tratamentului, iar efectul persistă în timp.

20.3.1.7. Miorelaxante

Contractura musculară este frecvent întâlnită în practica cotidiană. Ea are numeroase cauze, cea mai frecventă fiind inducerea pe cale reflexă prin excitarea proprioreceptorilor articulari. Apare un cerc vicios durere-contractură care se combate şi cu ajutorul miorelaxantelor.

Medicamentele cele mai folosite fac parte din grupa benzodiazepinelor, forma chimică cu cele mai bune rezultate fiind tetrazepamul (Myolastan). Miorelaxantele se combină adesea cu AINS şi sunt indicate în suferinţele vertebrale şi radiculare produse de degenerarea discului vertebral şi în contracturile din afecţiunile articulare şi abarticulare de natură inflamatorie şi degenerativă.

20.3.1.8. Medicaţia percutană

În numeroase condiţii clinice de natură reumatică se pot administra, ca adjuvant la medicaţia orală sau fizioterapie, uleiurile hiperemice, gelurile, linimentele, spray-urile.

Mecanismele lor de acţiune sunt efectul chimic (antiinflamator, antalgic, hiperemiant, blocarea substanţei P), efectul reflex şi mecanic al fricţiunii.

Indicaţiile cele mai frecvente sunt reprezentate de tendinite, artroze şi artrite.

20.3.1.9. Antidepresive, tranchilizante

Fenomenele depresive apar adeseori în bolile reumatismale, fapt ce agravează durerea şi diminuează efectul terapiei antireumatice. Tratamentul acestora are o importanţă deosebită, chiar decisivă asupra evoluţiei bolnavului.

Alegerea drogului antidepresiv depinde de natura şi tipul depresiei : somatogenetice, depresie reactivă, depresie – cauză a fenomenului reumatic, depresie – consecinţă a terapiei, depresie – fenomen independent faţă de boala reumatismală. Cele două tulburări majore, depresia şi durerea, se condiţionează reciproc, având aceeaşi platformă biochimică şi, în consecinţă, tratamentul depresiei şi anxietăţii induce şi efecte favorabile asupra fenomenului algic.

Alegerea tipului de medicament şi dozajul este strict individualizată pentru fiecare pacient. În general se utilizează dozele mici, care trebuie monitorizate cu atenţie. Ameliorarea stării psihice impune reducerea treptată a dozei iniţiale.

Contraindicaţiile administrării sunt reprezentate mai ales de bolile coronariene (în particular antidepresivele triciclice), glaucomul, adenomul de prostată şi afectarea hepatică şi renală severă.

Tranchilizantele sunt utilizate în bolile reumatismale pentru a influenţa stresul psihologic şi tonusul muscular ; ele pot avea, de asemenea, efecte anxiolitice.

Benzodiazepinele sunt în general administrate în cure scurte, fiind indicate în tulburările reumatismale de origine psihosomatică, în redorile articulare şi musculare, în tulburările de somn asociate durerii şi tulburările psihomotorii. În practica curentă se folosesc medazepamul (relaxant), bromazepamul (relaxant, sedativ), diazepamul (sedativ, relaxant), nitrazepamul (sedativ, relaxant). Doza este adaptată fiecărui pacient, administrându-se doza minimă eficientă.

20.3.1.10. Opioizii

Administrarea opioizilor în ameliorarea durerii non-maligne a fost multă vreme controversată. În ultimii ani numeroase studii le indică, dovedindu-le beneficiul cu minime efecte adverse pe durate de timp prelungite, chiar în durerea cronică din PR, SA, osteoporoză, discopatii.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Baron, R. – „Neuropathic pain: the long path from mechanisms to mechanism based treatment", *IJ of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (1), pp. 2-15.
2. Bennet, R.M., Clark, S.R., Burckhardt, C.S. – „A double blind placebo-controlled study of growth hormone therapy in fibromyalgia", *J. Musculoskel. Pain*, 1995, 3, p. 110.
3. Bennet, R.M., Clark, S.R., Chambell, S.M. – „Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia. A study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography and measurement of platelet alpha2 adrenergic receptors", *Arthritis Rheum.*, 1991, 34, pp. 264-269.
4. Block, B.M. *et al.* – „Pain and sleep", *IJ of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (2), pp. 56-62.
5. Bradley, M.P. *et al.* – „Characteristics and outcomes of patients with chronic pain receiving multidisciplinary pain subspecialist care and primary generalist care", *IJ of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (1), pp. 23-27.
6. Buskilla, D., Press, J. *et al.* – „Assessment of non-articular tenderness and prevalence of fybromyalgia in children", *J. Rheumatol.*, 1993, 69, pp. 368-70.
7. Chundler, E.H., Dong, W.K. *et al.* – „Nociceptive responses in the neostriatum and globus pallidus of the anesthetized rat", *J. Neurophysiol.*, 1993, 69, pp. 1890-1903.
8. Fanciullo, G.J. *et al.* – „The use of opioids for chronic non-cancer pain", *IJ of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (2), pp. 49-56.
9. Frampton, W.M. – *Pain Control with the Aid of TNSP*, 1982, 68, p. 3.
10. Johannessberg, S. – *Non-Opioid Analgezics in the Treatment of Acute Pain*, Birkkhauser, 1996, p. 14.
11. Kovacs, E.J., Dipeitro, L.A. – „Fibrogenic cytokines and connective tissue production", *FASEB J*, 1994, 8, pp. 854-61.
12. Koopman, W.J. – „Arthritis and allied conditions", *A Textbook of Rheumatology*, 13th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
13. Margoles, M.S. *et al.* – *Chronic Pain – Assessment, Diagnoses and Treatment*, CRC Press LLC, 1999.
14. Pelissier, J. *et al.* – *Douleur et médecine physique et de readaptation*, Masson, Paris, 2000.
15. Pelster, B. – *Topics in Arthritis and Rheumatism*, Lippincot-Raven, 2, 1995.
16. Yunus, M.B. – „Towards a model of patophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation", *J. Rheumatol.*, 1992, 19, pp. 846-850.
17. Zimmermann, M. – „Neuromodulation of pain", *European J. of Pain*, 2, 1998.
18. Wu, L.C. – „The pharmacologic manegement of acute pain in patients with sickle cell disease", *IJ of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (1), pp. 15-23.
19. * * * – „Clinical reviews", *IJ of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (1), pp. 1527-1540.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 21

DURERILE DE CAUZĂ NEUROLOGICĂ

Cristian Popescu

21.1. Sistemul nervos şi durerea

Definită ca o senzaţie dezagreabilă, durerea este rezultatul unui complex de mecanisme care implică în mod obligatoriu sistemul nervos cu componentele sale centrală, periferică şi vegetativă.

În funcţie de sediul leziunii, durerea are o serie de caracteristici clinice şi modalităţi de influenţare terapeutică. Într-o primă etapă sunt activaţi receptorii specifici, după care impulsurile nervoase algogene sunt dirijate către structurile centrale, unde au loc procese de modulare, interpretare şi localizare. Pentru trunchi şi membre, fibrele senzitive care conduc durerea din periferie sunt reprezentate de dendritele neuronilor din ganglionii spinali ai căror axoni pătrund în măduvă.

Receptorii pentru durere sunt reprezentaţi de terminaţiile nervoase libere care sunt răspândite în piele, ţesutul celular subcutanat, periost, pereţi arteriali, suprafeţe articulare etc. Stimulii declanşatori ai durerii sunt de natură mecanică (traumatică), termică şi chimică. Cei mai cunoscuţi stimuli chimici sunt bradikinina, serotonina, histamina, ionii de potasiu, enzimele proteolitice, acetilcolina, substanţa P şi unii acizi care declanşează în special durerea lentă caracteristică agresiunilor tisulare.

Terminaţiile nervoase libere transmit stimulii dureroşi către sistemul nervos central prin două tipuri de căi şi anume: o cale rapidă caracteristică durerii acute şi o cale lentă specifică durerii cronice. Semnalele dureroase rapide sunt transmise către măduvă prin fibrele subţiri tip A-delta cu viteze de 6-30 m/s. Prin fibrele de tip C este transmisă durerea cronică lentă imprecis localizată cu viteze de 0,5-2 m/s. După realizarea unor sinapse la nivelul cornului posterior, semnalele dureroase parcurg căile neospinotalamice şi paleospinotalamice în drumul lor către scoarţa cerebrală.

Activarea receptorilor pentru durere se face în două faze, în care un rol deosebit revine substanţei P. Iniţial, ca rezultat al distrucţiei celulare, se eliberează ionul de potasiu şi se sintetizează prostaglandinele şi bradikinina. Toate aceste substanţe şi ioni acţionează asupra receptorilor. În următoarea fază, potenţialul de acţiune se propagă spre nevrax, dar şi spre alte structuri locale prin aşa-numitele reflexe de axon. Local se eliberează substanţa P care, la rândul ei, produce vasodilataţie, edem, acumulare de bradikinină şi eliberare de histamină.

Tractul neospinotalamic este destinat durerii cu transmisie rapidă. Fibrele A-delta se termină în lamina I (*marginalis*) şi transmit durerea mecanică şi termică. Astfel, fibrele tractului neospinotalamic vor conduce doar durerea produsă prin stimulare mecanică şi

termică. Se realizează sinapsa cu al doilea neuron al tractului neospinotalamic, care trece prin comisura anterioară în cordoanele anterolaterale de partea opusă. O parte din fibrele tractului neospinotalamic se termină în formaţia reticulată a trunchiului cerebral, dar cea mai mare parte a acestora merg către talamus, unde fac sinapsă în complexul ventro-bazal. De aici impulsurile sunt transmise către alte structuri ale creierului, inclusiv către cortexul somato-senzitiv.

Lamina II, substanţa gelatinoasă Rolando, joacă rolul de „ecluză de control" pentru sensibilitatea dureroasă. Neuronii existenţi realizează un sistem închis, formând o structură morfologică de tip glomerul.

Durerea rapidă (acută) poate fi localizată mai exact în comparaţie cu durerea cronică lentă.

Sistemul paleospinotalamic primeşte impulsuri prin intermediul fibrelor C. Tractul paleospinotalamic este format în principal din axonii neuronilor, din lamele IV şi V ale cornului posterior. Fibrele componente sunt de tip A-beta, A-delta şi C, fapt care explică conducerea stimulilor tactili, termici şi dureroşi. O parte din impulsuri urmează traseul unor fibre scurte adiţionale care se termină în profunzimea cornului posterior. De aici urmează transferul impulsurilor următorului neuron prin comisura anterioară, dirijându-se controlateral, unde se plasează medular tot în cordonul antero-lateral. Căile durerii cronice se termină în mare parte în trunchiul cerebral şi doar o parte pot trece către talamus. Localizarea durerii transmise prin căile paleospinotalamice este foarte slabă, fiind percepută ca o durere imprecisă localizată într-o parte a hemicorpului.

Legătura dintre scoarţa cerebrală şi talamus este de o deosebită importanţă în mecanismul durerii centrale. Există unele afirmaţii după care durerea nu ar exista fără intervenţia nucleilor talamici. Prin intermediul tomografiei cu emisie de pozitroni şi a rezonanţei magnetice funcţionale s-au pus în evidenţă modificările talamusului, zonelor supratalamice şi corticale în cazul durerii neurogene centrale. Astfel, cercetările prin metodele amintite au demonstrat că talamusul, lobul insulei şi aria senzitivă secundară suferă în mare măsură aceleaşi modificări funcţionale la acţiunea stimulilor termici şi dureroşi. Stimulii dureroşi termici activează unele regiuni cum ar fi talamusul lateral şi medial, insula şi aria senzitivă secundară la 50% dintre subiecţii examinaţi. Stimulii termici nealgogeni nu activează ariile senzitive secundare, ci doar talamusul şi insula la 50% dintre indivizii studiaţi. Stimulii tactili nealgogeni activează însă ambele arii senzitive secundare şi talamusul controlateral. Aceste date demonstrează că stimulii dureroşi termici şi tactili nealgogeni au finalizare corticală în aria senzitivă secundară.

Alte studii au surprins importanţa reorganizării corticale ale ariilor senzitive după amputaţii ale membrelor. Stimularea magnetică transcorticală a evidenţiat minime reorganizări ale scoarţei la amputaţii congenitali şi la indivizii fără sindromul dureros al membrului-fantomă. La amputaţii cu sindromul dureros al membrului-fantomă s-au depistat importante reorganizări corticale. Astfel, ariile senzitive şi motorii corespunzătoare segmentelor amputate suferă reorganizări importante.

Microstimularea talamică la un individ cu amputaţie la care sindromul membrului-fantomă este absent produce durerea caracteristică. Acest comportament al talamusului şi al relaţiei cu scoarţa sugerează că reprezentarea talamică a membrului amputat rămâne funcţională şi poate fi reactivată de un element care realizează stimularea acestui nucleu.

Alte cercetări aduc ca argument perturbarea acţiunii neurotransmiţătorilor dintre talamus şi scoarţă, rezultatul constând în apariţia durerii.

Pentru structurile nervoase care produc şi modulează durerea rămâne valabilă intervenţia unor mecanisme compensatorii din sfera plasticităţii cerebrale. Ca orice alt sistem biologic, ţesutul nervos are o evoluţie dinamică, stabilind legături cu mediul înconjurător chiar dacă

Scanned with OKEN Scanner

depopularea celulară şi hipodopaminergia compensată fac parte din mecanismele caracteristice senescenţei. Plasticitatea neuronală apare ca răspuns la unele evenimente biologice şi patologice care au ca efect cel puţin în parte păstrarea funcţiilor iniţiale. Principalele mecanisme ale plasticităţii cerebrale valabile şi în cazul accidentelor vasculare cerebrale sunt: burjonarea sinaptică, utilizarea unor circuite de rezervă şi folosirea în sens favorabil a inhibiţiei.

Se remarcă anumite structuri neurologice cu rol deosebit de important în mecanismul durerii şi anume: cornul posterior şi talamusul. În cornul posterior se produce primul proces de prelucrare a informaţiei, realizându-se şi prima convergenţă somato-viscerală. Tot aici acţionează şi „teoria porţii", care face posibilă trecerea doar a unor categorii de stimuli algogeni.

Cornul posterior al măduvei spinării este o zonă deosebit de importantă pentru transmisia şi modularea durerii. Aici se sfârşesc fibrele A-delta şi C. Prin fibrele aferente A-delta se pot transmite, în cazul declanşării stimulilor specifici, impulsurile dureroase. În mediaţia durerii acţionează cel puţin 11 aminoacizi excitatori care au rol de neurotransmiţători. Dintre cei 11 aminoacizi capabili de a realiza neurotransmisia, substanţa P mediază durerea care are pasaj prin cornul posterior medular. Anihilarea sau distrugerea substanţei P va determina apariţia analgeziei. În modularea impulsurilor dureroase care ajung la cornul posterior sunt sigur implicate şi substanţele opiacee. Receptorii pentru aceste substanţe sunt localizaţi atât presinaptic la nivelul terminaţiilor aferente primare, cât şi postsinaptic pe dendritele micilor neuroni situaţi în lamina II. Neuronii situaţi în lamina II, când se activează, eliberează peptide asemănătoare morfinei care activează specific receptorii pentru substanţele opiacee inhibând transmisia prin cornul dorsal.

În 1965, Melzack şi Wall au elaborat „teoria porţii de control" a durerii plecând de la observaţiile obţinute prin studiul animalelor de experienţă decerebrate şi spinalizate. S-a constatat că stimulii care parcurg fibrele groase (A-delta, mielinizate) determină apariţia unui potenţial negativ la nivelul rădăcinii posterioare. Stimularea fibrelor de tip C determină un potenţial pozitiv în acelaşi teritoriu. Aceste acţiuni contradictorii pot deci modula activitatea celui de-al doilea neuron senzitiv din cornul posterior. Acţiunea se exercită prin intermediul unor celule inhibitorii I care, la rândul lor, acţionează asupra celulelor T din cornul posterior. La stimularea fibrelor A-delta se excită celulele inhibitorii care determină inhibarea celulelor T. Stimularea fibrelor C determină inhibiţia celulelor I, care lasă celulele T într-un stadiu de excitaţie. Se poate deduce că o anumită categorie de stimuli fac ca „poarta" să se închidă, element confirmat în parte prin terapiile aplicate. Celulele inhibitorii au un grad de dependenţă de structurile supraspinale implicate la rândul lor în modularea „porţii de control".

A doua convergenţă somato-viscerală se realizează la nivelul talamusului. Această structură complexă pare a fi veritabilul producător de durere care este recunoscută şi localizată de către scoarţa cerebrală.

În mod normal, durerea este „resimţită" atunci când impulsurile ajung la cortex pe căile mielinizate (A-delta) sau nemielinizate (tip C). Impulsurile declanşate la nivelul terminaţiilor libere parcurg nervii periferici, măduva spinării, trunchiul cerebral, releul talamic, pentru a sfârşi în cortexul parietal.

Sistemul nervos vegetativ este reprezentat printr-o reţea neuronală extinsă care asigură printre altele supravegherea mediului interior. Sunt astfel monitorizate cel puţin în parte elementele care conduc la homeostazie şi la exercitarea normală a funcţiilor viscerale. Fibrele periferice, ca şi structurile centrale, sunt implicate în percepţia şi modularea durerii. Dintre structurile centrale fac parte: insula, cortexul medial prefrontal, hipotalamusul, amigdala, nucleul tractusului solitar, nucleul parabrahial şi substanţa cenuşie periapeductală. Substanţa cenuşie periapeductală face parte şi din sistemul inhibitor şi modulator al durerii.

Scanned with OKEN Scanner

Căile periferice simpatice sunt implicate în durere făcând legătura între diverse structuri interne viscerale şi neviscerale cu măduva spinării. Rolul sistemului simpatic în durere este întărit printre altele de faptul că simpatectomia şi unii alfaantagonişti diminuează intensitatea fenomenelor dureroase.

Creierul dispune şi de un sistem de control al durerii care se numeşte sistemul analgezic. Din acest sistem fac parte ariile periapeductale cenuşii din pedunculul şi puntea superioară, nucelul rafeului median din bulbul superior şi punte, precum şi complexul inhibitor al cornului posterior medular. Astfel, sistemul nervos este generator, modulator, receptor şi atenuator al durerii. Durerea presupune implicarea structurilor nervoase periferice şi centrale începând cu terminaţiile nervoase libere şi terminând cu scoarţa cerebrală. Între aceste extremităţi, impulsurile algogene suportă numeroase transformări înainte de a fi interpretate şi localizate de scoarţă.

Se impune precizarea unor terminologii folosite în cazul durerii neurogene, astfel: alodinia este definită ca durerea produsă de un stimul care în mod normal nu provoacă durere; analgezia constă în absenţa durerii ca răspuns la stimularea unui stimul care în mod normal provoacă durerea; anestezia dureroasă se caracterizează prin prezenţa durerii într-un teritoriu sau regiune cu anestezie; cauzalgia corespunde unei dureri, arsuri întâlnite după leziuni traumatice ale nervilor asociate cu tulburări vasomotorii, sudoripare şi ulterior cu tulburări trofice; hiperalgezia defineşte un răspuns anormal la un stimul care produce durerea; hiperpatia caracterizează un sindrom dureros ce are ca particularitate o reacţie puternică la stimul, uneori repetitiv, în condiţiile unui prag mărit; nevralgia corespunde unei dureri ce se distribuie în teritoriul unui nerv periferic.

În contextul situării leziunilor care provoacă durere la diverse etaje ale sistemului nervos, putem clasifica această patologie în: sindroame dureroase centrale, sindroame dureroase periferice şi sindroame dureroase vegetative.

21.2. Sindroame dureroase periferice

21.2.1. Nevralgii ale membrului superior

Algiile cervico-brahiale. În determinismul algiilor cervico-brahiale sunt incriminate hernia de disc cervicală, sindromul de coastă cervicală, sindromul de defileu toracic, tumorile vertebrale, morbul Pott, fracturile vertebrale etc. Durerea domină adeseori tabloul clinic, fiind violentă şi exacerbându-se noaptea. Pe fondul dureros continuu pot apărea accentuări datorită efortului, tusei sau mişcărilor ample ale membrelor superioare. După câteva săptămâni durerea se diminuează, apoi dispare, după alte intervale de timp. Există şi posibilitatea recidivei, asociindu-se uneori cu atrofii şi deficite motorii.

Există şi plexite de cauză infecţioasă sau imunitară care debutează brusc cu dureri violente la nivelul centurii scapulare, urmate de pareze mai mult sau mai puţin extinse. Se descrie o plexopatie după iradiere care poate să apară la intervale de peste un an de la momentul tratamentului. Plexopatia brahială se caracterizează prin parestezii şi deficit motor la nivelul muşchilor centurii scapulare. Paresteziile se extind către police şi index, debutul simptomatologiei şi predominenţa leziunilor poate să se localizeze la nivelul C8-D1, afectând iniţial muşchii mici ai mâinii.

Sindromul de defileu toracic este consecinţa compresiei unuia sau mai multor elemente neurovasculare. Pot fi supuse compresiunii arterele subclaviculare şi rădăcinile C8 şi D1.

Compresia se produce între scalenul anterior, scalenul mijlociu, claviculă şi prima coastă. Unele anomalii anatomice ale primei coaste şi prezenţa unor benzi fibroase pot genera simptomatologia caracteristică. Simptomele cele mai frecvente sunt din sfera senzitivă şi constau în durere ascuţită cu iradiere către gât, umăr şi braţ. Abducţia persistentă, transportul manual al unor greutăţi, folosirea membrelor superioare în poziţie verticală exagerează sindromul dureros.

Sindromul tunelului cubital apare atunci când se produce leziunea nervului în pasajul postero-anterior de la braţ către antebraţ. Canalul nervului cubital este format de către epicondil şi un ligament colateral, la care se adaugă flexorul cubital. Flexia cotului determină descreşterea în volum a acestui canal şi afectarea fibrelor nervoase. Simptomatologia este adeseori bilaterală, debutând prin parestezii prezente în teritoriul de distribuţie al nervului cubital. Simptomele se agravează după folosirea articulaţiei cotului mai ales în sistemul flexiilor repetate. Durerea poate fi reprodusă la palparea nervului care pare îngroşat.

Sindromul tunelului ulnar se realizează prin compresiunea nervului cubital la pumn, la pasajul prin canalul Guyon. Simptomatologia senzitivă constă în: hiperestezie în regiunea hipotenară şi la nivelul degetelor IV şi V.

Sindromul tunelului carpal se caracterizează prin afectarea nervului median. Simptomele senzitive sunt distribuite în teritoriul cutanat al nervului median limitat la police, index, medius şi jumătatea radială a inelarului. Senzaţia de arsură, înţepătură şi furnicătură este prezentă în acest teritoriu, exacerbându-se la compresia canalului sau la mişcările repetate ale articulaţiei pumnului. Durerea poate iradia proximal în regiunea cubitală anterioară şi chiar în aria laterală a umărului.

21.2.2. Nevralgii ale toracelui și abdomenului

Nevralgia intercostală. Durerea are caracter de arsură, fulguraţie sau junghi. Este resimţită în lungul unei coaste, unde se poate identifica un punct dureros maxim. Durerea se poate accentua la tuse, strănut, defecaţie, decubit lateral. Adesea durerea se poate bilateraliza sau se poate extinde la mai mulţi nervi intercostali.

21.2.3. Nevralgii ale membrului inferior

Nevralgia sciatică este caracterizată prin dureri violente lombare, cu iradiere pe traiectul nervului cu acelaşi nume. Durerea lombo-sacrată şi iradierea sunt caracteristice herniilor de disc L4-L5, L5-S1. Manevrele de elongaţie şi presiunea pe punctele lui Valleix determină exacerbarea durerii. Poziţiile antalgice şi contractura latero-vertebrală pot fi caracteristice acestui tip de durere. Există o sciatică vertebrală, una plexulară şi alta tronculară care pot avea şi alte cauze în afara patologiei discale şi vertebrale.

21.2.3.1. Nevralgia nervului crural

Este consecinţa herniilor de disc L1-L2, a unor tumori, abcese, alte formaţiuni care se dezvoltă în micul bazin. Durerile sunt percepute în regiunea lombară cu iradiere în regiunea antero-superioară sau în regiunea antero-internă a coapsei şi în zona genunchiului.

Scanned with OKEN Scanner

21.2.3.2. Nevralgia nervului obturator

Durerile sunt cantonate pe faţa internă a coapsei şi genunchiului. În etiologie sunt implicate herniile de disc L2-L3 şi L3-L4 sau procese din micul bazin.

21.2.3.3. Nevralgia femuro-cutanată

Se recunoaşte prin localizarea durerii pe faţa antero-externă a coapsei acompaniată de hiperpatie. Se poate asocia cu nevralgia genito-crurală, situaţie în care este durerea resimţită pe faţa anterioară a coapsei sub arcada crurală.

21.2.3.4. Meralgia parestezică şi sindromul tunelului tarsal

Este o neuropatie de compresiune realizată prin interesarea nervului femuro-cutanat. Pacienţii resimt o durere acompaniată de o senzaţie de arsură şi disestezie în teritoriul senzitiv al nervului. În unele poziţii durerea se exacerbează, cum ar fi statul pe scaun cu picioarele încrucişate, păstrarea unei extensii prelungite a membrelor inferioare.

Sindromul tunelului tarsal este consecinţa agresiunilor asupra nervului tibial posterior la pasajul prin canalul tibio-astragalo-calcanean. Sindromul dureros se accentuează în ortostaţiune şi mers şi pare a fi consecinţa unor traumatisme sau compresiuni locale.

21.2.3.5. Nevralgia plantară (Boala lui Morton)

Are drept cauze reacţii inflamatorii locale, compresiuni, osteofite, nevroame. Durerile sunt resimţite la nivelul articulaţiilor metatarsofalangiene şi în spaţiile digitale. Iradierile se fac spre extremitatea distală, calcaneu şi chiar regiunea posterioară a gambei.

21.2.4. Boli neurologice periferice acompaniate de durere

Polineuropatia

Este caracterizată prin coexistenţa unor tulburări motorii senzitive şi vegetative situate distal la membre. Polineuropatiile au mai multe cauze, iar durerea este caracteristică doar unora dintre ele. Durerea este consecinţa unor procese patologice. Procesele patologice din polineuropatii constau în: degenerare axonală, demielinizare segmentară şi afectarea fibrei nervoase, elemente care pot coexista şi intrica. Un alt element care pare caracteristic constă în pierderea unor fibre nervoase cu diametre diferite. Durerea pare a fi legată de rapiditatea proceselor de degenerare neuronală şi de asocierea cu fenomenele de regenerare. Simptomatologia dureroasă nu este obligatorie în cadrul tabloului clinic al polineuropatiilor, dar, atunci când este prezentă, afecţiunea poate fi încadrată în varianta hiperalgică.

Diagnosticul polineuropatiilor nu constituie o dificultate. Simptomele cele mai des întâlnite sunt: furnicături, înţepături, arsuri, hipoestezie, senzaţia de mers pe cioburi de sticlă, descărcări electrice, senzaţia de contact cu cuburi de gheaţă. La unele polineuropatii durerea domină tabloul clinic. Aceste polineuropatii pot avea următoarele etiologii: imunitară, vasculitică, infecţioasă, paraneoplazică, paraproteinemică, tulburări metabolice, tulburări

nutriţionale, tulburări toxice şi ereditare. În mod clar, prezenţa durerii nu este în relaţie directă cu diametrul fibrelor afectate. Printre mecanismele previzibile a declanşa, întreţine sau potenţa durerea se numără : sensibilitatea nociceptorilor, descărcările neuronale ectopice, stabilirea unor relaţii efaptice, perturbarea conexiunilor centrale. În unele cazuri, durerea nu este prezentă permanent, fiind considerată chiar o excepţie. Astfel, neuropatiile multifocale, sarcoidoza, lepra, tuberculoza, stările paraneoplazice (neoplasm de prostată, de stomac, de colon sau hepatic) nu sunt acompaniate întotdeauna de durere.

Sindromul Guyllaine-Barré are o incidenţă de 1,7 cazuri la 100.000 de locuitori pe an. Este o polineuropatie inflamatorie în care se intrică mecanisme mediate imunitar. Se realizează infiltraţii limfocitare şi macrocitare, precum şi fenomene de demielinizare ale nervilor periferici şi ale rădăcinilor nervoase. Manifestările clinice constau în deficit motor ascendent acompaniat, la 10% dintre cazuri, de disfuncţii respiratorii. Durerea şi disestezia este o prezenţă obişnuită la 40-75% din pacienţi. Deşi nu este simptomul principal, durerea poate fi severă sau nuanţată sub forma arsurilor, putându-se asocia cu alodinia şi hiperpatia. Durerea creşte în cazul manevrelor de elongaţie, la tuse sau defecaţie. Tulburările de sensibilitate sunt obiectivabile la 25-50% dintre pacienţi, fiind în legătură cu afectarea fibrelor cu diametrul mare. În afara durerilor de cauză neurologică, în cazul poliradiculonevritelor se pot adăuga durerile secundare. Astfel se descriu dureri lombo-sacrate cauzate de imobilizare, dureri musculare, articulare şi viscerale.

Polineuropatia diabetică este una dintre cele mai frecvente neuropatii dismetabolice.

Face parte din neuropatiile diabetice simetrice, fiind caracterizată prin importante disfuncţii senzitive. În patogenia polineuropatiei diabetice sunt implicaţi mai mulţi factori. Se realizează o combinare între demielinizare şi degenerare axonală. Deşi mai există unele incertitudini, disfuncţia metabolică este principala cauză a afectării neuronale. La aceasta se adaugă implicarea microvascularizaţiei, care induce tulburări de irigaţie a fibrei nervoase. Mecanismul patogenic mai include acumularea de sorbitol şi a unor produse de glicozilare, apariţia unor anomalii ale acizilor graşi, acţiunea radicalilor liberi, diminuarea factorilor de creştere nervoasă. La pacienţii cu polineuropatia diabetică hiperalgică s-a constatat o implicare a fibrelor cu diametru mic. Există două forme de polineuropatie diabetică dureroasă şi anume : una cronică şi una acută. Forma cronică se caracterizează printr-un debut insidios, prezenţa paresteziilor, ataxiei, a deficitului motor şi patologia vegetativă de acompaniament. Forma acută începe cu dureri severe distale la membrele inferioare ce se asociază cu alodinie şi hiperpatie. Se pare că insulina are un efect vaso-activ hipoxic care potenţează mecanismele generatoare de durere.

Polineuropatiile se întâlnesc şi în vasculite. Pentru precizarea unei astfel de etiologii este nevoie de biopsia musculo-cutanată. Pe lângă arterita din epinerium se mai poate constata distrucţia disparată a unor neuroni şi afectarea mielinei. Prezenţa arteritei are ca efect ocluzia prin tromboză şi apariţia unui tablou clinic care grupează polineuropatia şi mononeuropatiile multiple însoţite de dureri.

Polineuropatiile pot avea şi etiologie toxică. Substanţele toxice perturbă sinteza proteinelor nervoase, transportul axonal şi integritatea mielinei. Unele toxice industriale determină polineuropatii în care durerea şi disestezia sunt prezente doar la unii pacienţi. La fel medicamentele, dintre care cele cu efecte citotoxice şi imunodepresive induc polineuropatii hiperalgice cu debut rapid. Printre medicamentele care determină astfel de tablouri clinice se află vincristina, cisplatina şi toxolul. Polineuropatia este adeseori reversibilă, mai ales dacă tratamentul este discontinuu, iar dozele sunt reduse la minimum cu efect sigur eficace. De curând s-a dovedit că imunodepresorul FK 500 poate genera o neuropatie demielinizantă multifocală acompaniată de durere. Alcoolul generează rareori polineuropatii acompaniate de durere.

Polineuropatia este o prezenţă frecventă în cazul infecţiei cu HIV. Disestezia şi durerea sunt prezente la membrele inferioare, evoluţia fiind acută sau cronică. Polineuropatia este consecinţa demielinizării şi este prezentă încă din fazele precoce ale bolii. Aceeaşi afecţiune se poate acompania de mononeuropatii multiple în care durerea este prezentă. Mecanismul demielinizării s-ar datora acţiunii directe a virusului.

Polineuropatiile demielinizante au adeseori cauză autoimună.

Polineuropatia uremică este o afecţiune cu o frecvenţă importantă la bolnavii dializaţi. Are multe asemănări cu polineuropatia etanolică, diabetică sau din lupus eritematos. Senzaţia de arsură a picioarelor, crampele dureroase, disesteziile şi sindromul picioarelor neliniştite sunt componentele tabloului clinic.

Polineuropatia porfirică. Porfiria acută intermitentă induce alături de manifestările caracteristice polineuropatie acută şi durere. Durerea este localizată atât la extremităţi, cât şi abdominal. Durerile periferice sunt intense şi pot preceda atacul, iar cele abdominale pot sugera o afecţiune acută, cum este apendicita. Durerea abdominală pare a fi mediată simpatic şi s-ar datora dilataţiei intestinale.

Durerea din infecţia cu herpes zoster. Herpesul zoster poate apărea la copil, adult sau bătrân, având o incidenţă mai mare la persoanele în vârstă, la care imunitatea mediată celular intră în declin. În favoarea acestei ipoteze pledează frecvenţa crescută a infecţiei zosteriene la persoanele care dezvoltă procese maligne, la indivizii care primesc tratament citotoxic, fac radioterapie, au suferit transplant de măduvă sau la bolnavii cu limfoame maligne.

Prima manifestare clinică este de obicei durerea care precedă apariţia leziunilor tegumentare. Durerea este ascuţită, persistentă şi poate anticipa cu zile, săptămâni sau luni apariţia veziculelor.

Există o nevralgie preherpetică, una asociată erupţiei şi alta postherpetică. Nevralgia preherpetică este consecinţa unei infecţii cu evoluţie lentă care afectează structurile nervoase. Se cunosc şi cazuri în care infecţia rădăcinilor nervoase nu este urmată de apariţia leziunilor cutanate (*herpes sine herpete*). Dermatoamele toracice sunt cele mai afectate (50-55%), fiind urmate de dermatoamele cervicale (11-14%) şi lombare (13%). Dintre nervii cranieni, cel mai afectat este ramul oftalmic al trigemenului (10-13%). S-ar părea că există o predispoziţie a erupţiei din herpes şi varicelă pentru tegumentele regiunii frontale şi toracale.

Afectarea structurilor nervoase este de tip inflamator. Virusul varicela-zoster lezează celulele senzitive ale ganglionilor spinali. Activarea sau reactivarea infecţiei sau evoluţia subclinică depind de o serie de factori dintre care se detaşează reactivitatea imunitară. Procesul infecţios poate afecta ganglionii spinali, nervii periferici, rădăcinile, unii nervi cranieni, leptomeningele, măduva spinării (mai ales cornul posterior) şi trunchiul cerebral.

După infecţia acută este posibilă constituirea unei nevralgii postherpetice cu o durată variabilă în timp. Durerea poate persista pe o durată de 1-6 luni, dar poate dura şi mai mulţi ani.

Modificările anatomopatologice sunt mai ales de tip degenerativ. Se constată degenerări axonale şi ale mielinei rădăcinilor posterioare şi ale nervilor periferici. S-au mai constatat şi proliferări de colagen care transformă nervul într-o masă fibroasă din care puţine fibre mai supravieţuiesc. Unele studii susţin faptul că fibrele subţiri sunt mai rezistente la procesele infecţioase şi degenerative, contribuind la păstrarea sensibilităţii, dar şi la transmisia durerii.

Tipurile de durere din nevralgia postherpetică sugerează că pot fi afectate atât structurile periferie, cât şi cele centrale.

Alodinia mecanică pare transmisă şi modulată prin intermediul fibrelor cu diametru mare. Se poate realiza o conexiune sinaptică medulară anormală în care durerea este generată caracteristic neuronului situat în cornul posterior.

Există argumente care susţin că şi fibrele de tip C sunt implicate în acest tip de durere. Blocarea selectivă a acestor fibre duce la suprimarea temporară a suferinţei, care revine ulterior probabil prin stabilirea altor căi de transmisie. Intervenţiile chirurgicale în structurile centrale pare a fi cel mai eficient mijloc de combatere a durerii.

Manifestările clinice constau în durere, alodinie, deficite senzitive, modificări cutanate şi modificări psihice.

Se descriu câţiva factori predictori ai durerii postherpetice şi anume vârsta, procesele imunitare mediate celular, creşterea pragului la percepţia temperaturii şi vibraţiilor.

Mononeuritis multiplex. Este o formă distinctă de neuropatie periferică şi se caracterizează prin implicarea, iniţial, a unui trunchi nervos, pentru ca apoi să fie cuprinse şi altele. Evoluţia este fluctuantă atât în sensul ameliorării, cât şi în sensul extinderii şi agravării tabloului clinic iniţial. Una dintre cauze este infarctul produs prin distrucţia arteriolelor epineurale (prin mecanisme vasculitice). Astfel de boli, care generează mononeuritis multiplex, sunt: poliarterita leproasă, lepra, artrita reumatoidă. Paresteziile sunt elementele prezente în teritoriul mononevritic implicat, la care se adaugă deficitul motor şi tulburările de sensibilitate localizate asimetric.

Neuropatiile de compresiune. Sunt consecinţa creşterii presiunii asupra unui nerv care traversează un spaţiu inextensibil. Adeseori nervul este vulnerabil la traversarea unui canal fibro-osos cum ar fi canalul epitrohleo-olecranian. Compresiunea directă, ischemia, relaţiile cu tendoanele în mişcare şi disfuncţiile metabolice sunt cauzele cele mai frecvente. Se descriu mai multe neuropatii de compresiune acompaniate de durere, cum ar fi: sindromul de defileu toracic, sindromul tunelului cubital, sindromul tunelului ulnar, sindromul tunelului carpal, meralgia parestezică, sindromul tunelului tarsal şi metatarsalgia Morton.

Hernia discală intervertebrală. Cea mai frecventă manifestare este durerea radiculară. Este consecinţa implicării porţiunii proximale nervoase într-un proces patologic care conduce la scăderea fluxurilor sanguine locale sau lezarea mecanică a învelişurilor fibrelor nervoase. Durerea este de tip lancinant, combinată cu senzaţie de arsură, distribuindu-se din teritoriul dorsal paravertebral către teritoriul de distribuţie radiculară. Pot genera dureri radiculare herniile intervertebrale, dar şi alte cauze cum ar fi: stenozele de canal medular, infecţiile, neoplasmele, afectările meningelui, fracturile cu dislocare, modificarea poziţiilor articulaţiilor apofizare (penetrarea în canalul vertebral).

Protruzia nucleului pulpos prin ligamentul longitudinal posterior are drept consecinţă o hernie cu efect compresiv asupra rădăcinilor şi chiar asupra măduvei spinării în canalul cervical. Hernia discului este rezultatul unor traumatisme mici şi repetate, la care se asociază elemente degenerative cantonate în special la segmentele vertebrale cu mobilitatea cea mai mare. Printre simptomele caracteristice se află şi durerea, care are caracter radicular, se accentuează la efort, tuse sau strănut. Poate avea uneori caracter intermitent şi se poate accentua în cursul nopţii. Durerea este de cele mai multe ori localizată unilateral. Se asociază uneori cu contracturi dureroase ale musculaturii paravertebrale.

Hernia de disc cervicală este rară, dar poate depăşi 10% din totalul herniilor care afectează coloana vertebrală. Durerile iradiază de tip radicular şi dau o contractură latero-cervicală. Coloana vertebrală cervicală poate deveni uneori rectilinie, iar mişcările laterale sunt dureroase şi limitate antalgic.

Hernia de disc toracică este cea mai rară şi dă dureri de tip radicular, intercostal şi, mai rar, o parapareză sau paraplegie.

Hernia de disc lombară este cea mai frecventă şi se caracterizează prin dureri radiculare sau multiradiculare, uni- sau bilaterale. Se poate produce la orice nivel intervertebral, lombar, dar ultimele două spaţii sunt cele mai afectate. Poate determina o durere inghinală, o durere sciatică sau o durere în teritoriul nervului crural.

Scanned with OKEN Scanner

21.3. Sindroame dureroase centrale

Durerea centrală este consecinţa unor leziuni sau disfuncţii localizate la nivelul nevraxului. Se admite că leziunea fasciculelor spinotalamice este condiţia necesară pentru apariţia unui sindrom dureros central. Un loc aparte îl are talamusul, care primeşte impulsuri de la structurile interne şi din mediul înconjurător. Şi alte structuri pot determina durere în cazul leziunilor. Printre acestea se numără: măduva spinării, trunchiul cerebral, talamusul, alte structuri subcorticale şi cortexul.

21.3.1. Durerea spinală

Durerea spinală poate avea etiologii diferite şi depinde de structurile anatomice implicate. Durerea este întâlnită mai des la bolnavii cu paraplegie decât la cei cu tetraplegie. În cazul patologiei medulare se pot întâlni următoarele tipuri de durere: durerea centrală, durerea viscerală, durerea mecanică şi durerea radiculară.

Durerea centrală constă într-o senzaţie difuză de arsură resimţită sub nivelul leziunii, agravându-se la atingere sau la apariţia unor mişcări voluntare sau involuntare. Durerea presupune leziuni incomplete ale măduvei spinării şi este atribuită sistemului nervos central şi mecanismelor de declanşare şi modulare centrală. La originea acestui tip de durere stau descărcările anormale ale unor structuri neuronale deaferentate. Durerea viscerală este resimţită ca o senzaţie de arsură abdominală sau pelvină care generează un disconfort. Poate fi legată de distensia vezicii, a colonului sau de infecţii ale căilor urinare. Durerea mecanică este consecinţa compresiunii, dislocării, elongaţiei structurilor medulare şi perimedulare. Durerea radiculară poate avea anumite teritorii de iradiere, declanşându-se într-un teritoriu ce se suprapune dermatomului. Printre cauzele durerii radiculare se numără compresia sau lezarea rădăcinilor posterioare, acţiunea mecanică şi iritativă a unor fragmente de os sau hiperexcitabilitatea neuronală determinată prin ischemie.

21.3.2. Durerea din sindroamele de trunchi cerebral

Durerea nu este o prezenţă obişnuită în patologia trunchiului cerebral. În general, patologia dureroasă este dependentă de afectarea nervilor cranieni cu componentă senzitivă printre care excelează trigemenul. Cu toate acestea, modificările de sensibilitate sunt o prezenţă obişnuită în patologia trunchiului cerebral. În cazul unor accidente vasculare cerebrale durerea poate fi localizată atât de aceeaşi parte cu leziunea, cât şi controlateral.

21.3.3. Durerea talamică

Un rol important în generarea durerii revine talamusului, care primeşte impulsuri de la structurile interne şi din mediul extern, realizând o veritabilă convergenţă atât pentru informaţiile cu caracter nociceptiv, cât şi nenociceptiv. La nivel talamic se constată unele caracteristici comportamentale în funcţie de patologia supra- şi subtalamică. La pacienţii cu

traumatisme medulare s-a pus în evidenţă o alterare somatotopică a talamusului şi a mecanismelor evocatoare ale durerii. Unele celule neuronale talamice cu rol de releu îşi modifică activitatea în cursul patologiei spinale sau de trunchi cerebral. Neuronii cortico-talamici pot influenţa activitatea acestei structuri prin intermediul formaţiei reticulate.

Sindromul talamic global se caracterizează prin hemianestezie, hemipareză rapid regresivă, hemiataxie, semne cerebeloase, dureri, topoagnozie, astereognozie, hiperpatie talamică, mişcări coreoatetozice, toate situate controlateral leziunii. Durerile şi hiperpatia talamică sunt caracteristicile sindromului talamic. Hiperpatia constă în perceperea exagerată a unei dureri vii cu caracter de arsură la acţiunea unor stimuli minori sau nespecifici. Atingerile hemicorpului bolnav, pieptănatul, bărbieritul, îmbrăcatul, zgomotul, lumina puternică, variaţiile termice, alţi excitanţi acustici declanşează fenomenul de suprareacţie talamică. Pentru producerea durerii şi hiperpatiei talamice este necesară existenţa unor leziuni de diverse etiologii cum ar fi: accidente vasculare, tumori, inflamaţii, traumatisme. Într-o astfel de situaţie se produce leziunea unor nuclei talamici, întreruperea căilor talamo-corticale implicate în declanşarea durerii şi căilor cortico-talamice care au rol inhibitor.

21.3.4. Patologia senzitivă dureroasă corticală

O serie de leziuni corticale determină câteva sindroame cu perturbarea percepţiei la durere. Unul dintre acestea este hemiagnozia pentru durere. Sindromul a fost descris de Hécaen şi De Ajuriaguerra, leziunile fiind situate la nivelul parieto-occipital al unei emisfere. În cazul comunicat, leziunile deficitare interesau membrele stângi, cel superior şi cel inferior. Când se realizează ciupirea părţii afectate după un anume interval, pacientul devine agitat şi nu face nici un efort pentru a îndepărta stimulul cu mâna de pe partea sănătoasă.

Un alt fenomen este asimbolia pentru durere, la care se adaugă analgagnozia.

Crizele somato-senzitive jacksoniene. Se manifestă sub forma unor paroxisme parestezice sau dureroase cu debut limitat şi cu posibilă extindere la un hemicorp. Sunt consecinţa unor leziuni iritative situate în cortexul retrorolandic. Crizele de arie motorie secundară au ca particularitate clinică prezenţa unor paroxisme parestezice sau senzaţii de frig localizate bilateral. Bilateralitatea simptomatologiei este explicată prin poziţionarea ariei în zona superioară a şanţului sylvian având o reprezentare ipsi- şi contro-laterală.

21.3.5. Sindromul membrului-fantomă

Durerea membrului-fantomă se referă la percepţia acesteia ca având originea într-o extremitate amputată a corpului. Întotdeauna persoanele amputate continuă să simtă membrul inferior sau superior lipsă. În mod normal, această senzaţie are caracteristici benigne, dar la o proporţie importantă este resimţită ca durere intermitentă. Există şi cazuri în care senzaţia dureroasă este prezentă în cea mai mare parte din timp, existând circumstanţe agravante. Senzaţia unor părţi sau segmente din corp lipsă este prezentă chiar şi în cazul mastectomiei, iar intensificarea fenomenelor dureroase pare mai caracteristică amputaţiilor membrelor. Durerile-fantomă se datorează leziunilor structurilor nervoase şi nu dispariţiei segmentului. Asemenea dureri apar şi în cazul deaferentării realizate prin smulgerile rădăcinilor plexului brahial în cazul unor traumatisme extreme. La apariţia senzaţiei membrului-fantomă vor contribui elementele restante ale neuronului senzitiv periferic rămas în legătură cu sistemul nervos central. Existenţa şi persistenţa unor procese psihice pot amplifica simptomatologia

dureroasă. Se poate afirma că sistemul nervos este principalul responsabil pentru acest tip de durere pentru că, deşi un segment al membrului a fost pierdut, acesta nu a fost şi „uitat".

21.3.6. Boli neurologice cu componentă dureroasă centrală

Accidente cerebrale vasculare dureroase. Accidentele vasculare cerebrale realizează o patologie dependentă de vascularizaţie. Atât cele ischemice, cât şi cele hemoragice pot determina componenta dureroasă mai ales în cazul afectării talamusului. Talamusul este irigat de cinci grupuri arteriale şi anume: arterele talamogeniculate, talamoperforate, lenticulooptică, tuberotalamică şi coroidiană anterioară. În clinică sunt prezente o serie de sindroame talamice cu şi fără durere. În cazul leziunilor nucleilor laterali, se constituie o formă hemialgică pură de sindrom talamic.

În anumite condiţii se poate produce infarctul talamic prin tromboza ramurilor postero-laterale ale arterei cerebrale posterioare. Tromboza afectează porţiunea postero-ventrală a talamusului, provocând disfuncţia nucleilor generatori de durere şi altor nuclei cu rol în sensibilitatea somato-viscerală. Încă din faza acută dispar informaţiile senzitive care proveneau de la hemicorpul opus, fenomen care se ameliorează uşor în câteva săptămâni sau luni. După acest interval, unele percepţii din jumătatea cu disfuncţii senzitive revin, dar stimulii trebuie să fie ceva mai intenşi decât în condiţii de normalitate. După faza de percepţie a unor senzaţii sau a unor evenimente senzitive, apar fenomene dureroase în relaţie cu tipul de stimul aplicat. Probabil că intră în joc o serie de nuclei mediali ai talamusului care sunt mai protejaţi chiar în cazul trombozei arterei postero-laterale. Aceşti nuclei devin sursă de facilitare, sporind sensibilitatea la durere transmisă prin sistemul reticular. În cazul altor accidente vasculare cerebrale, durerea poate fi localizată de aceeaşi parte exceptând faţa, la membrele de aceeaşi parte sau la faţă şi la extremităţile de pe partea opusă.

Boala Parkinson. Deşi durerea nu este considerată a fi un simptom principal al bolii, aceasta este prezentă la un număr important de pacienţi la care se mai asociază depresia şi tulburările de somn. În concordanţă cu modificările anatomopatologice şi cu distribuţia tonusului, durerea poate fi musculo-scheletală, articulară, radiculară sau talamică. Cele mai frecvente tipuri de modificări sunt: crampele musculare localizate la gât, musculatura paravertebrală sau gambieră. Un număr important de bolnavi acuză dureri declanşate de fenomene distonice localizate la nivelul piciorului anatomic. Durerile de tip radicular şi nevritic apar la circa 14% dintre bolnavi, legate fiind de patologia vertebrală, radiculară sau degenerativă. La fel de frecvente sunt şi durerile articulare localizate la genunchi, şold sau gleznă. La pacienţii care acuză dureri, depresia este prezentă, ambele urmând fluctuaţia parkinsonismului. Durerile maxime sunt resimţite atunci când simptomatologia parkinsoniană are gravitatea maximă. După Goetz *et al.*, durerea este prezentă la circa 46% dintre pacienţii cu această afecţiune. Tulburările de somn sunt într-o oarecare măsură legate de durere.

Scleroza multiplă. Procesul de demielinizare afectează şi o serie de structuri nervoase implicate în durere. Anatomopatologic şi electrofiziologic, au fost identificate leziuni ale cordoanelor posterioare, ale fasciculelor spinotalamice şi ale rădăcinilor posterioare la joncţiunea cu măduva spinării. Mult timp negate ca aparţinând tabloului clinic de scleroză multiplă, simptomele din sfera senzitivă au o mare componentă subiectivă. Obiectivarea se face mai ales electrofiziologic, prin potenţialele evocate somestezic.

Bolnavii descriu furnicături, amorţeli, senzaţie de constricţie, prurit dureros localizat cervical. Simptomele din sfera senzitivă au o evoluţie fluctuantă, pentru ca după mai mulţi

Scanned with OKEN Scanner

ani să devină permanente. Bolnavii cu scleroză multiplă pot să acuze prezenţa semnului L'Hermitte sau a manifestărilor clinice specifice nevralgiei de trigemen. Semnul L'Hermitte constă în existenţa unei senzaţii de descărcare electrică, descendentă, apărută la flexia forţată a coloanei cervicale. Explicaţia ar consta într-o patologie de cordoane posterioare medulare.

Tabesul dorsal. Semnele clinice sunt consecinţa dezvoltării unei meningoradiculite posterioare luetice, cu apariţia unor leziuni de degenerescenţă şi atrofie în rădăcinile posterioare şi cordoanele posterioare. Printre simptomele majore ale tabesului se află durerile caracteristice şi crizele viscerale. Simptomatologia dureroasă este legată de atrofia rădăcinilor posterioare din teritoriul lombo-sacrat şi adăugarea unor degenerescenţe ale cordoanelor posterioare. Durerile tabetice sunt caracteristice, de tip fulgurant, interesând în majoritatea cazurilor membrele inferioare. Pot să fie şi sub forma unor crize cu durată de zile sau săptămâni, cu dispariţii şi reactivări. Printre factorii declanşatori ai acestor crize de tip fulgurant se află frigul, variaţiile presiunii atmosferice, stresul. Durerile mai pot avea şi caracter penetrant, lancinant, asociindu-se cu arsuri. Paresteziile sunt prezente şi se manifestă sub formă de constricţie dureroasă. Uneori au distribuţie radiculară. În afara acestor tipuri de dureri, bolnavul tabetic are şi crize viscerale. Aceste dureri apar la intervale variabile şi afectează un anumit organ. Cele mai cunoscute sunt crizele gastrice în care bolnavul acuză dureri violente abdominale, prezentând în plus greaţă şi vărsături. Criza poate dura ore sau zile, timp în care abdomenul este dureros la palpare, fără a exista însă fenomenul de apărare. Crizele intestinale se manifestă prin diaree şi dureri. Crizele genito-urinare se caracterizează prin fenomene dureroase în abdomenul inferior. Crizele laringiene se manifestă prin dureri şi tuse uscată. Uneori determină dispnee respiratorie. Sughiţul completează acest tablou clinic. Crizele rectale se caracterizează prin dureri rectale, constipaţie şi tenesme.

Siringomielia. Boala este caracterizată prin dezvoltarea unei (unor) cavităţi intramedulare, determinând o disociaţie suspendată de sensibilitate. În mod plastic, se afirmă despre bolnav că se frige fără să-l doară. Simptomatologia dureroasă poate fi prezentă, având anumite caracteristici :

- durerile sunt prezente la torace şi la membrul superior de pe aceeaşi parte ;
- durerile sunt localizate fie la torace, fie la membrul superior de pe aceeaşi parte ;
- durerile sunt localizate la membrul situat deasupra cavităţii.

21.4. Sindroame dureroase cu componentă vegetativă

21.4.1. Cauzalgia

Se caracterizează printr-o senzaţie de arsură cantonată distal la membre, având tendinţa de deplasare către zonele proximale. Această formă de durere-arsură se intensifică la căldură şi pare a se calma la aplicaţiile de comprese reci şi umede. Atingerile uşoare, unii stimuli senzoriali sau emoţionali pot accentua acest tip de durere. Cauzalgia nu respectă un dermatom, un teritoriu radicular sau al unui nerv periferic. Uneori se asociază cu alte fenomene vegetative cum ar fi : edem, hiperemie locală, cianoză. Acest tip de durere este în multe situaţii asociat patologiei nervilor median şi sciatic-popliteu intern. Cu totul excepţional, cauzalgia poate acompania şi suferinţa altor trunchiuri periferice cum ar fi nervul cubital şi radial.

21.4.2. Sindromul algoneurodistrofic

Acest sindrom, cunoscut şi sub alte denumiri, constă într-un complex de simptome caracterizat prin: durere severă, edem, disfuncţii vegetative, scăderea mobilităţii extremităţilor, apariţia sindromului distrofic.

Algodistrofia sau sindromul dureros regional complex acompaniază unele boli neurologice fără a exista întotdeauna o explicaţie a asocierii. Datele statistice mai noi sau mai vechi apreciază că 12-20% dintre bolnavii cu hemiplegie fac sindroame algodistrofice. Acest sindrom este prezent şi în cazul traumatismelor nervilor periferici. Sindromul dureros regional complex (SDRC) are două variante: SDRC I (fără leziuni nervoase) şi SDRC II (cu leziuni nervoase).

Durerea este simptomul principal, fiind prezentă în primele 3 stadii evolutive, diminuând în intensitate. Localizată sau difuză, durerea se asociază cu tulburări vasomotorii şi trofice şi poate fi suficient de intensă, determinând uneori poziţii antalgice. Teritoriul dureros nu este limitat la un dermatom, un miotom, mielomer sau nerv periferic. Boala evoluează în mai multe stadii.

În stadiul întâi, durerea apare brusc sau se instalează progresiv, localizându-se la o articulaţie sau la un segment distal. Durerea poate fi provocată de mobilizarea articulară, de unele activităţi fizice, poate fi spontană sau exacerbată în timpul nopţii.

Pacientul descrie durerea ca fiind persistentă, sâcâitoare, uneori cu nuanţă cauzalgică. Intensitatea durerii variază între tolerabilă şi generatoare de lacrimi. Se descriu şi episoade paroxistice. Pare a avea o intensificare nocturnă, interferând cu somnul.

În stadiul doi, care durează între 3 şi 6 luni, durerea scade în intensitate, constatându-se şi perioade de absenţă.

În stadiul trei, doar mobilizarea excesivă a unor articulaţii poate provoca durerea.

Patogeneza este încă neclară, considerându-se că se produce o perturbare a tonusului vegetativ. Există factori care potenţează algodistrofia acţionând fie singular, fie în asociere. Se realizează o creştere a sensibilităţii unor axoni la norepinefrină sau alte substanţe eliberate de nervii simpatici. Se generează o serie de impulsuri care se transmit prin fibrele A-delta şi C. Sunt excitate şi o parte din terminaţiile nervoase libere care reacţionează anormal la stimularea prin presiune. Este posibil ca şi lezarea directă a unor fibre nervoase subţiri, terminale, să genereze algodistrofie. În mod clar, există şi unii factori stimulatori care interferează cu căile simpatice şi produc disfuncţii vasculare periferice importante.

Acest sindrom pare a fi un complex de paradoxuri atât prin asocierea durerii cu leziunile nervilor, cât şi prin implicarea sistemului vegetativ simpatic. Sistemul simpatic este practic un aferent (motor) care acţionează specific la anumite organe-ţintă şi care nu afectează funcţiile senzitive (aferente). Deci trebuie să se realizeze o cuplare simpatico-senzitivă. Iniţial, s-a sugerat că se realizează o cuplare electrică (efaptică) prin contactul dintre fibrele simpatice şi senzitive. Cercetările mai noi au confirmat contactul efaptic în durerea cronică severă neurogenă. În prezent sunt destule argumente pentru a sugera cuplarea prin intermediul neurotransmiţătorilor. Conform acestei ipoteze, noradrenalina eliberată de terminaţiile simpatice acţionează asupra alfaadrenoreceptorilor din membrana neuronilor aferenţi. În cazul existenţei unor leziuni nervoase, stimularea simpatică eferentă induce o activitate aferentă ectopică.

Centrii medulari sau corticali au o acţiune modulatoare asupra durerii şi activităţii vasomotorii periferice.

Scanned with OKEN Scanner

21.4.3. Durerea viscerală

Sensibilitatea dureroasă viscerală este condusă spre sistemul nervos central prin intermediul fibrelor simpatice. Aferenţele viscerale converg prin mai mulţi nervi spinali către cornul posterior al măduvei spinării. Axonii care pătrund în conul posterior fac sinapse cu aceleaşi celule neuronale care primesc şi fibrele senzitive ale dermatomului. Se realizează convergenţa somato-viscerală care reprezintă suportul anatomic al durerii referite. Durerea viscerală este raportată la teritoriile cutanate (dermatoamele) cu inervaţia senzitivă asigurată de mielomerele la nivelul cărora s-au dezvoltat viscerele în viaţa intrauterină.

Receptorii durerii viscerale sunt reprezentaţi de terminaţiile nervoase libere asemănătoare cu cele existente în tegument. Terminaţiile nervoase libere sunt prezente în capsulele organelor parenchimatoase, în structura seroaselor şi în adventicea vaselor. Stimulii algogeni sunt reprezentaţi de distensie, tracţiuni, spasme, inflamaţii, anoxie. De la terminaţiile nervoase libere impulsurile urmează căile simpatice, realizează convergenţa somato-viscerală în cornul posterior urmând traseul căilor ascendente intranevraxiale. Căile ascendente ale durerii somatice şi viscerale sunt comune, situându-se în cordoanele medulare antero-laterale. Următoarea convergenţă somato-viscerală se realizează la nivelul talamusului în nucleul postero-lateral. Mai mult, sensibilităţile somatică şi viscerală au aceeaşi proiecţie corticală. Dacă durerea somatică este un element obişnuit, repetitiv, uşor de recunoscut şi localizat, durerea viscerală este episodică, imprecis localizată şi difuză. Durerea viscerală poate fi însoţită de fenomene vegetative având componenta afectivă şi emoţională. Cele mai frecvente dureri viscerale sunt: durerile cardiace, colecistice, duodenale, apendiculare şi reno-ureterale. Durerile cardiace sunt resimţite în segmentul C8-D1; durerile colecistice, în segmentele T7-T8; durerile duodenale, în segmentul T9-T10; durerile apendiculare, în teritoriul T12, iar cele reno-ureterale, în teritoriul L1-L2.

21.4.4. Sindromul picioarelor neliniştite

Se caracterizează prin prezenţa paresteziilor şi durerilor localizate la nivelul membrelor inferioare, bilateral, simetric. Căldura patului potenţează paresteziile şi durerile, motiv pentru care schimbarea poziţiilor oferă perioade de atenuare a simptomatologiei. Uneori acest semn clinic este urmat de apariţia unor polineuropatii cu predominanţă senzitivă. Localizarea la membrele inferioare mai ales la gambe şi coapse şi asocierea mişcărilor acestor segmente au determinat denumirea acestui sindrom cunoscut şi sub numele de boala Ekbom.

21.4.5. Nevralgia postsimpatectomie

Intervenţiile pe aorta distală aterosclerotică presupun, printre altele, şi simpatectomia în urma căreia debitul sanguin destinat membrelor creşte. Sunt secţionate fibrele albe destinate ganglionilor lombari şi sacraţi. Secţionarea fibrelor preganglionare sub L2 este urmată de instalarea unei nevralgii postsimpatectomie (Roskin, 1974). Durerea debutează acut, este profundă, penetrantă, neritmică şi fără să radieze. De la simpatectomie până la debutul durerii intervalul este de circa 12 zile şi dispare după alte 3 săptămâni. Durerea se localizează la coapsă medial sau lateral, fiind asociată cu senzaţia de arsură în aria dureroasă.

21.5. Tratamentul durerii neuropatice

Tratamentul durerii neurogene recurge la mijloace farmacologice, intervenţii neurochirurgicale şi analgezie prin tehnici de stimulare.

Tratamentul farmacologic este cunoscut şi utilizat de mulţi ani, folosindu-se droguri analgezice. Un medicament analgezic acţionează asupra sistemului nervos pentru a diminua sau suprima durerea, dar fără a modifica starea de conştienţă. Analgeticele utilizate pot fi de tip narcotic şi nenarcotic.

Analgezicele nenarcotice. Cel mai cunoscut este aspirina. Aceasta acţionează central şi periferic pentru a bloca transmisia impulsurilor dureroase. Este antipiretic, antiinflamator şi acţionează ca inhibitor al prostaglandinelor. Mai are acţiune antiagregantă şi este iritantă pentru tractul gastro-duodenal. Un alt medicament din aceeaşi grupă este acetaminophen (Tylenol – paracetamol). Poate fi un medicament alternativ şi un echivalent al aspirinei ca antipiretic, dar nu ca antiinflamator. Are un efect hepato-toxic care nu poate fi neglijat. Un alt grup de medicamente cu acţiune asemănătoare aspirinei sunt antiinflamatoarele nesteroidiene cum ar fi : ibuprofen, naproxen, fenuprofen şi indometacin. Toate au efect antiinflamator, analgezic, antipiretic, antiagregant. Acţionează inhibând sinteza prostaglandinelor, scad sensibilitatea arterelor la bradichinină şi histamină. Sunt iritante gastrice şi au o oarecare nefrotoxicitate.

Nume generic	Doză orală, mg	Interval
Acid acetilsalicilic	650	4 h
Acetaminophen	650	4 h
Ibuprofen	400	4-6 h
Naproxen	250-500	12 h
Suprofen	200	6 h
Trisalicilat	1000-1500	12 h
Indometacin	25-50	8 h

Analgetice narcotice (opioizii). Aceste medicamente derivă din opiu, morfină, codeină şi congeneri semisintetici (ai morfinei). Acţiunea acestor droguri se realizează prin intermediul receptorilor opioizi. Mai multe tipuri de receptori specializaţi au fost identificaţi în sistemul nervos central şi periferic. În sistemul nervos central au fost descoperite cel puţin 4 tipuri de receptori : μ, δ, κ şi ε. Unii dintre aceşti receptori au şi subtipuri. Receptorii μ sunt mai importanţi în structurile supraspinale favorizând analgezia, dar fără a determina depresia respiratorie. Receptorii δ şi κ îşi exercită acţiunea mai ales în măduva spinării. Receptorii ε par a fi implicaţi în reacţiile afective. Pentru aceste droguri rămân valabile fenomenele de creştere a toleranţei şi dependenţa. Analgeticele narcotice pot fi clasificate în : agoniste, antagoniste şi agonist-antagoniste. Printre agoniste se află : morfina, hidromorfina, methadona, oximorfona, heroina, meperidina şi codeina. Agonistele sunt reprezentate de nalaxona (narkan). Drogurile mixte sunt pentazocina, nalbufena (nubain), buthorfenol (stadol).

Nume generic	Doză parenterală, mg	Interval	Doză orală, mg	Interval
Codeină	30-60	4 h	30-60	4 h
Oxicodon	–		5-10	4-6 h
Morfină	10	4 h	60	4 h
Hidromorfină	1-2	4 h	2-4	4 h
Levorphanol	2	6-8 h	4	6-8 h
Metadonă	10	6-8 h	20	6-8 h
Meperidină	75-100	3-4 h	300	4 h

Scanned with OKEN Scanner

Drogurile anticonvulsivante. O serie de medicamente anticonvulsivante au probat în timp un cert efect analgetic. Printre acestea se numără carbamazepina, fenitoinul şi clonazepamul. Sunt folosite cu eficienţă în leziunile nervilor periferici sau structurilor centrale.

Nume generic	Doză orală, mg	Interval
Fenitoin	100	6-8 h
Carbamazepină	200-300	6 h
Clonazepam	1	6 h
Neurontin	900-3600	5-6 h

Antidepresivele triciclice. Acţionează asupra serotoninei, care joacă un rol important în inducerea analgeziei, blocând recuperarea acestui mediator din spaţiul sinaptic (imipranina, amitriptilina şi doxepina). Medicamentele sunt utilizate în special în cazul durerilor cronice, printre care şi în nevralgia postherpetică.

Nume generic	Doză, mg/zi
Doxepină	200
Amitriptilină	150
Imipramină	200
Nortriptilină	100
Desipramină	150

Aplicaţiile locale de capsaicină s-au dovedit a fi uneori utile în unele sindroame dureroase. Capsaicina este folosită pentru acţiunea sa rubefiantă, revulsivă şi antialgică. La aplicarea pe piele produce o senzaţie de căldură, realizând excitaţia unor terminaţii nervoase libere. Probabil, prin stimularea unor mecanisme de închidere a porţii sau prin epuizarea temporară a substanţei P, durerea diminuează în intensitate sau dispare pentru anumite intervale de timp. Sub formă de cremă, capsaicina este folosită pentru calmarea durerilor din nevralgiile herpetice sau din polineuropatia diabetică hiperalgică. Capsaicina este extrasă din ardeiul iute roşu şi pare a fi pierdut din importanţa iniţială.

Tratamentul chirurgical. În unele cazuri rebele la tratamentul medicamentos, se practică tratamentul chirurgical. Acest tratament este eficace în durerile membrului-fantomă în nevralgiile severe, durerea din diverse tipuri de neoplazii sau în cauzalgia persistentă. În general se admite că tratamentul chirurgical este ultima metodă din arsenalul tratamentului antialgic. Chiar şi în cazul unor intervenţii chirurgicale există posibilitatea regenerării unor fibre nervoase care vor duce la reapariţia durerii. Se practică secţiunea nervului (neurotomia), secţiunea rădăcinii dorsale (rizotomia). La nivelul măduvei poate fi practicată cordotomia şi tractotomia.

O altă tehnică Drez (*Dorsal root entry zone lesion*) este indicată în condiţiile avulsiei rădăcinilor plexului brahial sau a nevralgiilor postherpetice.

Se intervine asupra neuronului secundar senzitiv, care rămâne hiperiritabil mai ales după deaferentare.

Rizotomia selectivă posterioară este practicată în sindromul Pancoast sau în nevralgiile uniradiculare severe. Cordotomia cervicală percutanată este o tehnică practicată mai ales în cancerul de plămân sau în mesotelioamele pleurale.

Tehnici de stimulare. Cea mai cunoscută este stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS), care se referă la transmiterea energiei electrice prin tegumente spre sistemul nervos. Aparatul este constituit din trei părţi: o pereche de electrozi, conductori de plumb şi un stimulator. Stimularea electrică se face sub formă de unde pulsatile care pot fi modificate în ceea ce priveşte frecvenţa şi amplitudinea. Tipul de stimulare variază în funcţie de tipul durerii.

Scanned with OKEN Scanner

Amplasarea electrozilor implică o cunoaştere a căilor de transmisie şi a mecanismelor implicate în durere. Aceştia sunt plasaţi la nivelul zonei dureroase, a dermatoamelor afectate sau la nivelul nervilor periferici. Mecanismul prin care stimularea electrică transcutanată ameliorează durerea este încă necunoscut, existând mai multe teorii: închiderea porţii de control, eliberarea de substanţe analgetice locale şi provocarea unui bloc de conducere.

Acupunctura este o tehnică cu o vechime mare, ce se bazează pe introducerea unor ace în puncte specifice de pe suprafaţa corpului. Din această metodă derivă electroacupunctura şi acupresura. Alte tehnici ţin de mecanismele psihologice folosind comutarea atenţiei spre alte evenimente, în felul acesta durerea percepându-se cu o intensitate mai mică. Căldura ameliorează durerea. Se folosesc ca tehnici imersia în apă caldă, împachetări, pernă electrică, radiaţii infraroşii. Căldura nu trebuie folosită excesiv, pentru că poate deveni un stimul nociceptiv. În mod normal, căldura produce vasodilataţie, creşterea fluxului sanguin şi modifică extensibilitatea colagenului. Frigul determină o creştere semnificativă a pragului pentru durere. Frigul acţionează atât prin mecanism vascular (vasoconstricţie), cât şi prin mecanism nervos. Scăderea excesivă a temperaturii poate deveni stimul nociceptiv, determinând perturbarea eliberării opioizilor endogeni la nivelul ariei periapeductale.

Bibliografie

1. Adams, R.D., Victor, M. – Principles of Neurology, 7th ed., McGraw-Hill, Inc., 2001.
2. Alix, M.E., Bates, D.K. – „A proposed etiology of cervicogenic headache: the neurophysiologic basis and anatomic relationship between the dura mater and the rectus posterior capitis minor muscle", *J. Manipulative Physiol. Ther.*, 1999, 22 (8), pp. 534-539.
3. Baron, R., Janig, W. – „Pain symdromes with causal participation of the sympathetic nervous system", *Anaesthesist*, 1998, 47 (1), pp. 4-23.
4. Baron, R. – „Neuropathic pain: the long path from mechanism to mechanism-based treatment", *International Journal of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (1), pp. 2-14.
5. Bensen, R., de Jager, A.E.J., Schmitz, P.I.M., van der Meche, F.G.A. – „Long-term sensory deficit after Guillan – Barre syndrome", *Journal of Neurology*, 2001, 248 (6), pp. 483-486.
6. Beydoun, A. – „Postherpetic neuralgia: role of gabapentin and other treatment modalities", *Epilepsia*, 1999, 6, S51-S56.
7. Block, B.M., Wu., C.L. – „Pain and sleep", *International Journal of Pain Medicine and Palliative Care*, 2001, 1 (2), pp. 56-61.
8. Boivie, J., Leijon, G., Johansson, I. – „Central post-stroke pain – a study of the mechanism through analyses of the sensory abnormalities", *Pain*, 1989, 37 (2), pp. 173-185.
9. Bowsher, D. – „The management of central post-stroke pain", *Postgrad. Med. J.*, 1995, 71 (840), pp. 598-604.
10. Britland, S.T., Young, R.J., Sharma, A.K., Clarke, B.F. – „Acute and remitting painful diabetic polyneuropathy: a comparison of peripheral nerve fibre pathology", *Pain*, 1992, 48 (3), pp. 361-370.
11. Britland, S.T., Young, R.J., Sharma, A.K., Clarke, B.F. – „Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration", *Diabetes*, 1990, 39 (9), pp. 898-908.
12. Brown, M.J., Martin, J.R., Asbury, A.K. – „Painful diabetic neuropathy. A morphometric study", John Wiley & Sons, Inc., 1999, 3, pp. 164-71.
13. Burnstock, G. – „A unifying purinergic hypothesis for the initiation of pain", *Lancet*, 1996, 347 (9015), pp. 1604-1605.
14. Canavero, S., Bonicalzi, V. – „The neurochemistry of central pain: evidence from 16 clinical studies, hypothesis and therapeutic implications", *Pain*, 1998, 74 (2-3), pp. 109-114.

CAPITOLUL 22

NEUROPATIA DIABETICĂ DUREROASĂ – DE LA EXPERIMENT LA CLINICĂ

Veronica Luca-Colev, Veronica Mocanu

22.1. Introducere

Neuropatia periferică simptomatică este cea mai frecventă complicaţie a diabetului zaharat, afectând peste 60% dintre pacienţii diabetici. Amorţelile şi paresteziile sunt cele mai frecvente simptome ale neuropatiei, paresteziile având uneori un caracter de arsură. Unii pacienţi pot să acuze o durere spontană, intensă, dar a fost semnalată şi o durere uşoară. Prevalenţa acestor simptome disestezice nu este cunoscută cu acurateţe, dar din experienţa cercetătorilor Thomas şi Thomlinson (1993), durerea este o neplăcere frecventă, uneori chiar şi atunci când deficitele senzitive sau motorii sunt minime. Neuropatia senzitivă severă din diabetul zaharat poate conduce la ulcere plantar perforant dureros, iar la unii pacienţi pot fi afectate chiar şi extremităţile superioare. Hiperalgezia asociată diabetului se caracterizează prin reducerea sensibilităţii la agoniştii receptorilor pentru sistemele GABA-ergic şi opioid. Faptul că hiperalgezia din diabetul zaharat poate fi înlăturată prin antagoniştii receptorilor NMDA sugerează că ar putea fi expresia modificărilor morfologice de la nivelul măduvei spinării. Acestea se referă, în special, la scăderea tonusului inhibitor care poate exacerba excitabilitatea exagerată a neuronilor spinali, ca urmare a alterării fibrelor aferente primare. Starea de hiperalgezie este menţinută ulterior, posibil prin creşterea eliberării de glutamat şi activarea consecutivă a receptorilor NMDA.

Modificările patologice se caracterizează printr-o impresionantă atrofie şi pierdere de fibre mielinizate şi nemielinizate, asociate cu degenerescenţă walleriană, demielinizarea paranodală şi segmentară şi reducerea regenerării fibrelor. Atât la animalele de laborator, cât şi la oameni, lezarea progresivă a fibrelor nervoase este în strânsă dependenţă de durata şi intensitatea hiperglicemiei. Variate mecanisme, incluzând tulburări metabolice şi vasculare, au fost propuse pentru explicarea modificărilor patologice progresive care se produc în nervii periferici. Activarea căii poliol de către glucoză, pe calea aldozoreductazei, este un mecanism metabolic important în nervii periferici, care conduce la acumularea de fructoză şi sorbitol, depleţia în mioinozitol şi încetinirea vitezei de conducere nervoase prin alterarea activităţii Na^+/K^+-ATP-azei neurale sau perturbarea mecanismelor osmotice normale. Alte tulburări metabolice implicate în patogenia neuropatiei diabetice includ metabolismul anormal al lipidelor şi aminoacizilor, formarea de radicali superoxid, glicarea proteinelor şi

reducerea răspunsului neurotrofic normal. Disfuncţiile metabolice din nervii periferici sunt acompaniate de insuficienţe vasculare şi hipoxie nervoasă, care pot contribui la pierderea fibrelor nervoase şi la apariţia leziunilor.

22.2. Clasificarea neuropatiei diabetice

Neuropatia diabetică poate fi clasificată în două stadii sau clase: *subclinică* (clasa I) şi *clinică* (clasa II) (tabelul 1). *Neuropatia diabetică subclinică* constă în evidenţierea disfuncţiei nervilor periferici, cum ar fi diminuarea conducerii în nervii motori sau senzitivi, creşterea pragului de percepţie senzorială, care apare în absenţa semnelor clinice, şi/sau simptome ale neuropatiei diabetice. *Neuropatia diabetică clinică* constă în prezenţa simptomelor şi/sau deficitelor neurologice detectabile. Neuropatia diabetică manifestă se caracterizează prin unul sau mai multe sindroame clinice, care la rândul lor sunt grupate ca fiind *difuze* sau *focale*. Deşi fiecare simptom poate avea o prezentare clinică şi o evoluţie caracteristică, ele coexistă de obicei, ceea ce face dificilă clasificarea cazurilor individuale.

Neuropatia diabetică clinică difuză se referă la polineuropatia senzitivo-motorie simetrică distală şi la neuropatia autonomă. *Polineuropatia simetrică distală* este cea mai frecventă formă de neuropatie, prezentând deficite senzoriale sau motorii. Semnele, simptomele şi deficitele neurologice ale polineuropatiei simetrice distale variază în funcţie de clasa fibrelor nervoase care este implicată; pierderea fibrelor motorii sau senzoriale groase conduce la pierderea sensibilităţii fine şi profunde, producând slăbiciune musculară, pe când pierderea fibrelor subţiri scade percepţia durerii şi temperaturii şi produce parestezii, disestezii şi/sau durerea neuropatică. Altă formă difuză de neuropatie diabetică este *neuropatia diabetică autonomă*. Neuropatiile autonome cardiovasculară, gastrointestinală, genito-urinară, pupilară, denervarea glandelor sudoripare, absenţa percepţiei hipoglicemiei şi a reacţiei adrenergice la scăderile glicemice sunt datorate tulburărilor funcţiilor autonome simpatice sau parasimpatice.

Neuropatia diabetică focală corespunde distribuţiei la nivelul unuia sau mai multor nervi periferici („mononeuropatie" şi „mononeuropatie multiplex"), nervi cranieni, regiuni ale plexurilor brahiale sau lombosacrate („plexopatie") sau rădăcini nervoase („radiculopatie"). Aceste afecţiuni sunt relativ rare, cu debut brutal, în general autolimitate şi au tendinţa să apară la grupele de vârstă mai înaintate. Nervul al III-lea cranian este mai des afectat, manifestările fiind **durere unilaterală**, diplopie şi ptoză. Radiculopatia se prezintă ca **dureri toracice** în benzi sau **dureri abdominale**, care sunt deseori greşit diagnosticate ca urgenţe intratoracice sau intraabdominale. „Neuropatia femurală" cuprinde deficite motorii şi senzoriale la nivelul plexului sacrat, precum şi la nivelul nervului femural. Alte mononeuropatii se aseamănă cu neuropatiile prin compresie observate la indivizii fără diabet, cum ar fi cele din sindromul de tunel carpian.

Tabelul 1. *Clasificarea şi standializarea neuropatiei diabetice*

Clasa I. Neuropatia subclinică

A. Teste electrodiagnostice anormale
- scăderea vitezei de conducere nervoasă
- scăderea amplitudinii potenţialului de acţiune evocat al muşchilor sau nervilor

B. Teste senzoriale cantitative
- anormale
  - vibratorie/tactilă
  - termică (cald/rece)
  - altele

C. Teste funcţionale autonomice anormale
- diminuarea aritmiei sinusale
- scăderea funcţiei sudomotorii
- creşterea latenţei pupilare

Clasa II. Neuropatia clinică

A. Neuropatie difuză

1. Polineuropatie simetrică distală
   - neuropatia primară a fibrelor subţiri
   - neuropatia primară a fibrelor groase
2. Neuropatie autonomă
   - funcţie pupilară anormală
   - disfuncţie sudomotorie
   - neuropatie autonomă genito-urinară
   - neuropatie autonomă gastrointestinală
   - neuropatia autonomă cardiovasculară
   - absenţa percepţiei hipoglicemiei

B. Neuropatie focală
- mononeuropatie
- mononeuropatie multiplex
- plexopatie
- radiculopatie
- neuropatie craniană

22.3. Neuropatologia hiperalgeziei diabetice

Se pare că nu există diferenţe morfopatologice evidente între pacienţii diabetici care prezintă sau nu durere. Modificările patologice şi implicarea factorilor biochimici în neuropatia senzitivă sunt încă controversate. Nu este stabilit cu certitudine dacă patologia primară este degenerescenţa axonală a celulelor Schwann, disfuncţie ce conduce la demielinizare. Multe studii (Thomas şi Lascelles, 1967 ; Ballin şi Thomas, 1968) au evidenţiat demielinizarea şi remielinizarea segmentară, dar a fost observată şi pierderea axonală. În plus, se produce degenerescenţa celulelor ganglionare ale rădăcinilor posterioare (Olsson, 1968), precum şi pierderea celulelor coarnelor anterioare (Greenbaum *et al.*, 1964). Scăderea vitezei de conducere nervoasă în cele mai multe cazuri de neuropatie diabetică sugerează că demielinizarea este patologia primară, dar este recunoscut faptul că uneori demielinizarea poate apărea ca o consecinţă a proceselor patologice ce afectează primar axonul (Thomas, 1971). În general, datele indică faptul că demielinizarea este patologia predominantă la majoritatea

pacienţilor, iar degenerescenţa axonală este prezentă doar la o minoritate de cazuri. Sugestiile anterioare că neuropatia ar putea rezulta ca urmare a unei microangioaptii nu au fost susţinute de observaţiile recente (Thomas şi Thomlinson, 1993), deşi este posibilă o patologie vasculară în mononeuropatia diabetică.

Brown *et al.* (1976) au observat la pacienţii cu hiperlagezie diabetică o degenerare axonală predominantă, afectând în principal fibrele subţiri mielinizate şi nemielinizate. De asemenea, au fost observaţi muguri regenerativi la nivelul fibrelor mielinizate, şi prezenţa lor în număr mare a condus la ipoteza că durerea la aceşti pacienţi ar putea fi datorată generării anormale de impulsuri, ca şi în neurinoamele experimentale ce prezintă fenomene de regenerare (Wall şi Gutnick, 1974). Urmărirea asocierii durerii cu semnele fizice la pacienţii diabetici cu polineuropatie a condus la observaţia că pacienţii cu analgezie au tendinţa de a prezenta areflexie cu pierderea sensibilităţii distale, în special cu afectarea simţului pentru poziţia articulaţiei, pe când pacienţii cu durere severă sub formă de arsură şi hiperestezie au tendinţa să prezinte pierderea sensibilităţii cu o relativă păstrare a simţului pentru poziţie, reflexe intacte şi asociază mai frecvent o neuropatie autonomă.

Alţi autori au remarcat la pacienţii cu hiperalgezie diabetică o pierdere neselectivă de fibre nervoase (Brown *et al.*, 1976 ; Behse *et al.*, 1977). De asemenea, în biopsiile nervoase la pacienţii cu neuropatie dureroasă acută a fost observată o pierdere neselectivă de fibre acompaniată de o evidentă regenerare (Archer *et al.*, 1983).

Britland *et al.* (1991) au realizat un studiu morfometric pe biopsiile de nerv sural la şase pacienţi diabetici, dintre care patru cu neuropatie dureroasă acută şi doi cu recentă remisie din acest tip de neuropatie. Degenerarea şi regenerarea fibrelor mielinizate şi nemielinizate a fost prezentă la toţi bolnavii, singurele diferenţe detectabile între nervii pacienţilor cu sau fără durere au fost mai puţini axoni sau celule Schwann cu un raport celular anormal, mai multe fibre mielinizate regenerate şi diminuarea regenerării active a fibrelor mielinizate la pacienţii cu remisie din durere. Totuşi, aceste diferenţe au constat doar în severitatea anomaliilor, şi autorii au subliniat asemănarea modificărilor patologice în ambele grupe.

22.4. Patogeneza hiperalgeziei diabetice

22.4.1. Modelul experimental de neuropatie diabetică

Distrugerea celulelor pancreatice β cu streptozotocină (STZ) la şobolani induce un diabet de scurtă durată. Acest diabet experimental nu este asociat cu degenerări majore ale fibrelor nervoase pe durata de supravieţuire a animalelor. Totuşi, acest model prezintă unele trăsături care definesc neuropatia diabetică dureroasă : hiperalgezia la stimuli termici, mecanici şi chimici, alodinie termală şi tactilă, creşterea activităţii fibrelor C în nervii senzitivi, reducerea sensibilităţii la opioizi şi responsivitate la antidepresante.

22.4.2. Teste nociceptive

22.4.2.1. Testul plantar (metoda Hargreaves)

Pragul nociceptiv termal la rozătoare la căldura radiantă poate fi definit cantitativ utilizând testul de retragere a labei (Hargreaves *et al.*, 1988). Pe scurt, şobolanii sunt plasaţi într-un spaţiu închis, având posibilitate de mişcare. O sursă de căldură radiantă infraroşie este plasată direct sub suprafaţa plantară a labei din sapte. Latenţa retragerii labei de la căldura

radiantă a fost definită ca timpul de la începutul căldurii radiante până la retragerea labei de către şobolan. Sursa de căldură radiantă se ajustează pentru a rezulta o latenţă de 12-14 s. Testarea se realizează prin alternarea labelor din spate şi necesită un interval de trei minute între probe. Media a trei estimări este utilizată pentru a obţine latenţa. Înainte de orice testare, şobolanul este lăsat timp de zece minute să se obişnuiască cu mediul.

22.4.2.2. Testul de presiune a labei (metoda Randall-Selitto)

Pragul nociceptiv mecanic poate fi cuantificat prin utilizarea unui algezimetru. Acest instrument generează o forţă mecanică ce creşte liniar în timp. Forţa este aplicată direct pe suprafaţa dorsală a labei din spate a şobolanului printr-un dispozitiv de formă conică. Pragul nociceptiv este definit ca forţa, în grame, la care şobolanul încearcă să retragă laba (forţa-limită 500 g). Şobolanii sunt antrenaţi utilizând teste repetate de retragere a labei trei zile înainte de desfăşurarea experimentului.

22.4.3. Efectele diabetului experimental asupra pragului nociceptiv

Diabetul experimental streptozotocinic a fost asociat cu hiperalgezie mecanică, dar nu şi cu hiperalgezie termică. Hiperalgezia mecanică a început la două săptămâni de la debutul diabetului zaharat şi a persistat următoarele şase săptămâni (Malcangio *et al.*, 1998). Alţi autori au raportat, totuşi, fie o creştere a pragului nociceptiv (hiperalgezie), fie o descreştere (hipoalgezie) a pragului la stimuli termali nociceptivi (Forman *et al.*, 1986 ; Lee şi McCarty, 1990 ; Apfel *et al.*, 1994 ; Ueno *et al.*, 1997). Este posibil ca diferite tipuri de nervi periferici să fie alterate selectiv în modelele experimentale utilizate (crioneuroliza nervului sciatic, leziunea constrictivă cronică, ligaturarea parţială a nervului, ligaturarea rădăcinii nervilor spinali). Este posibil ca în neuropatia diabetică, scăderea pragului mecanoreceptorilor (fibre mielinizate), ca urmare a scăderii numărului sau demielinizării fibrelor nervoase, să conducă la pierderea mecanismelor de control inhibitor şi să dezvolte o creştere a sensibilităţii la stimulii nocivi mecanici (fig. 1). Factorul de creştere al nervilor (NGF) şi substanţa P (SP) au fost găsite semnificativ scăzute în nervul sciatic diabetic comparativ cu lotul martor (Malcangio *et al.*, 1998). Reducerea suportului neurotrofic în diabet este cu siguranţă dăunătoare şi produce unele dintre aspectele degenerative ale neuropatiei diabetice. Totuşi, scăderea atât a conţinutului în SP a nervilor periferici, cât şi a eliberării SP de la nivelul măduvei spinării sugerează că SP nu este implicată în hiperalgezia mecanică şi că un alt mediator, cum ar fi glutamatul, un aminoacid excitator, ar putea juca un rol central în patogenia neuropatiei diabetice dureroase.

22.4.3.1. Reducerea sensibilităţii la morfină şi (±) baclofen a şobolanilor cu diabet streptozotocinic

Hiperalgezia mecanică prezintă o sensibilitate redusă la antinocicepţia indusă prin morfină şi prin agonistul $GABA_B$, (±) baclofen. Reducerea puterii antinociceptive a morfinei a fost atribuită statusului hiperglicemic. A fost sugerată o alterare a funcţiei hipotalamo-pituitare asociată cu diabetul. Studii recente au evidenţiat că la şobolanii diabetici numărul situsurilor pentru liganzii selectivi ai receptorului μ, DAMGO, este scăzut în ariile centrale implicând nocicepţia (Wolinsky *et al.*, 1996). Aceasta ar putea explica ineficacitatea morfinei la şobolanii diabetici.

Scăderea eficacității (±) baclofenului în prevenirea inducerii hiperalgeziei mecanice ar putea fi produsă de o modificare a densității receptorilor $GABA_B$ la nivelul măduvei spinării (Malcangio *et al.*, 1998). Efectul antinociceptiv al baclofenului este presupus a fi datorat activării receptorilor specifici la nivel segmentar, acești receptori fiind localizați în lamina superficială a coarnelor dorsale. Activarea situsurilor de legare ale receptorilor $GABA_B$ pe terminațiile aferente primare determină reducerea eliberării de substanță P și de glutamat. Astfel, o ipoteză speculativă ar putea fi aceea că în hiperalgezia cronică din diabetul experimental există o reglare descendentă (*downregulation*) a receptorilor $GABA_B$ de pe terminațiile nociceptive din măduva spinării. Aceasta ar putea conduce la o creștere a tonusului inhibitor GABA-ergic fiziologic activat pentru a contracara creșterea tonusului aminoacidului excitator responsabil de statusul hiperalgezic. Tulburarea transmisiei GABA-ergice a fost propusă ca responsabilă, cel puțin parțial, de disfuncțiile motorii care sunt uneori asociate cu diabetul zaharat insulino-dependent (DZID), sindromul „omului rigid" („*stiff-man" syndrome* – SMS). De fapt, SMS și DZID prezintă o tulburare comună, și anume autoimunitatea la decarboxilaza acidului glutamic (GAD).

22.4.3.2. Lipsa eficienței antagonistului receptorului pentru substanța P

Administrarea sistemică a unui antagonist al receptorilor NK_1 (RP 67580) nu a realizat prevenția hiperalgeziei mecanice din diabetul zaharat streptozotocinic. Totuși, reducerea nivelurilor de SP în nervul sciatic și în ganglionii rădăcinilor dorasale (Robinson *et al.*, 1987), precum și scăderea eliberării SP de la nivelul măduvei spinării (Garett *et al.*, 1997) sugerează o reducere a tonusului mediat de SP și argumentează, astfel, împotriva participării SP în hiperalgezia mecanică din diabetul zaharat (Malcangio *et al.*, 1998). Factorul de creștere al nervilor (*nerve growth factor* – NGF) reglează expresia genelor pentru substanța P (SP) și *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) din neuronii senzitivi. Studii recente au demonstrat că expresia genelor pentru cele două neuropeptide este redusă în diabetul zaharat, iar tratamentul cu NGF exogen normalizează această tulburare. NGF mediază efectele neuronilor senzitivi prin receptorii de mare afinitate trkA și p75. Expresia acestor receptori este limitată la neuronii mici nemielinizați, incluzându-i pe cei care exprimă substanța P și CGRP. A fost demonstrat că transportul axonal anterograd și retrograd al receptorilor p75 este semnificativ redus în diabetul zaharat, pe când nivelurile de receptor trkA nu sunt afectate. Tratamentul cu NGF exogen normalizează deficitul indus de diabet în transcripția genei p75. Se poate presupune că în diabetul zaharat, capacitatea de a lega, precum și transportul retrograd de NGF în nervii senzitivi ar putea fi afectate ca urmare a scăderii producerii de receptori p75 (Delcroix *et al.*, 1998).

22.4.3.3. Eficiența antagoniștilor NMDA în reversibilitatea hiperalgeziei streptozotocin induse

Administrarea timp de 5 zile (+) MK-801 a produs o completă recuperare a valorilor pragului nociceptiv la animalele diabetice. Este cunoscut că antagoniștii de NMDA sunt ineficienți în modelele acute de neuropatie dureroasă, dar previn hiperalgezia termică asociată cu durerea persistentă neuropată. Această diferență pare să fie datorată mai degrabă blocadei excitației polisinaptice decât monosinaptice, realizată de antagoniștii NMDA la nivelul neuronilor coarnelor dorsale (Davies și Watkins, 1983). Această proprietate se bănuiește a fi esențială pentru blocarea facilitării induse de stimularea repetitivă a fibrelor C, care este un fenomen asociat cu durerea cronică. Astfel, capacitatea (+) MK-801 de a bloca

hiperalgezia, observată la şobolanii diabetici, ar putea sugera un proces de facilitare mediat în fibrele aferente primare de la nivelul măduvei spinării. Ca urmare, neuropatia diabetică ar putea induce modificări cronice la nivelul măduvei spinării care să conducă la creşterea activităţii receptorului NMDA localizat la nivelul coarnelor dorsale (Davies şi Lodge, 1987). Hiperactivitatea fibrelor aferente primare ar putea fi cauza creşterii glutamatului la nivelul straturilor superficiale ale măduvei spinării. Glutamatul ar menţine hiperalgezia prin activarea receptorilor NMDA. Evidenţierea la şobolanii diabetici a creşterii responsivităţii fibrelor C (Ahlgren şi Levine, 1992) susţine această ipoteză. De asemenea, inhibarea glutamat carboxipeptidazei II la şobolanii BB/Wor cu tipul 1 de diabet (Zhang *et al.*, 2000) a condus la efecte semnificative, dar parţiale, asupra hiperalgeziei. Inhibarea glutamat carboxipeptidazei II, o enzimă responsabilă de hidroliza neuropeptidei NAAG la NAA şi glutamat, a ameliorat viteza de conducere nervoasă, funcţia nervilor şi modificările structurale degenerative din polineuropatia diabetică.

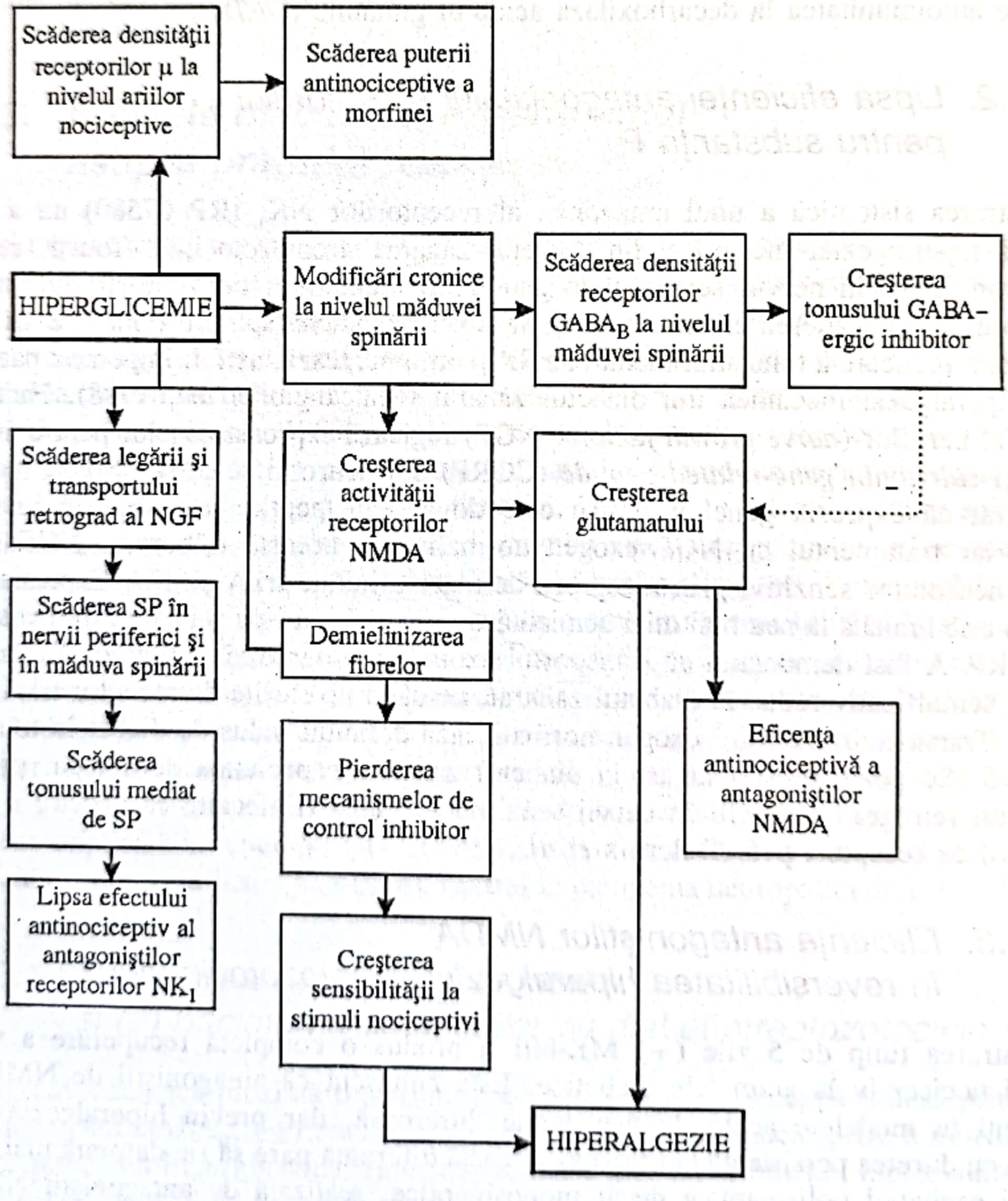


Figura 1. *Patogeneza hiperalgeziei diabetice*

22.4.3.4 Rolul kininelor, colecistokininei B și proteinkinazei C în hiperalgezia diabetică

Kininele sunt printre cei mai puternici autacoizi implicaţi în procesele dureroase. Peptidele cu semiviaţă scurtă, cum ar fi bradikinina, kalidina şi T-kinina, sunt generate în timpul lezării ţesuturilor şi stimulărilor produse de injurii. Totuşi, există evidenţe că kininele sunt depozitate la nivelul elementelor neuronale ale sistemului nervos central, unde se bănuieşte că ar juca un rol important ca neuromediatori în diferite funcţii cerebrale, mai ales în controlul informaţiei nociceptive. Kininele îşi exercită efectele lor biologice prin activarea a doi receptori transmembranari cuplaţi cu proteina, denumiţi bradikinină B (1) şi bradikinină B (2). Pe când receptorii B (2) sunt constitutivi şi activaţi de kinine, receptorii B (1) sunt în general subexprimaţi în ţesuturile normale şi sunt activaţi de kininele deprivate de C-terminal Arg (des-Arg[9]-kinine). Inducerea creşterii expresiei receptorilor B (1) se produce ca urmare a lezării ţesuturilor, prin creşterea citokinelor interleukina-1 beta şi tumor necrosis factor-alpha. Receptorii B (1) ar putea să joace un rol şi în bolile cu o componentă autoimună, cum ar fi diabetul zaharat (Couture *et al.*, 2001). Date recente au demonstrat mecanismele senzoriale care stau la baza hiperalgeziei mediate de activarea receptorului B (1) la şobolanii cu diabet streptozotocinic, la care receptorul B (1) pare să fie rapid supraexprimat.

Kamei *et al.* (2000) a investigat rolul proteinkinazei C (PKC) în atenuarea hiperalgeziei termale induse de bradikinină la şoarecii diabetici. Injecţia intratecală (i.t.) de bradikinină la şoarecii nondiabetici a produs un efect antinociceptiv, care diminuă în 30 min, apoi produce o hiperalgezie termală, care durează circa 120 de minute. Deşi durata fazei antinociceptive a fost mai lungă la şoarecii diabetici decât la cei nondiabetici, răspunsul hiperalgic nu a fost observat la şobolanii diabetici. Hiperlagezia, la aceştia, a fost dependentă de doză şi semnificativ amplificată de tratamentul cu calphostin C, un inhibitor specific al PKC, la şoarecii diabetici. Totuşi, la şoarecii nondiabetici, calphostin C la doze mari (3 pmol, i.t.) nu a avut efecte semnificative asupra hiperalgeziei induse de bradikinină. Pe de altă parte, pretratamentul cu activatorul PKC, forbol-12,13-dibutirat la şoarecii nondiabetici, a redus semnificativ hiperalgezia indusă de bradikinină într-o manieră dependentă de doză. La şoarecii diabetici, forbol-12,13-dibutirat nu a avut efecte semnificative asupra hiperalgeziei induse de bradikinină. Aceste rezultate sugerează că modificările în hiperalgezia indusă de bradikinină ar putea fi datorate, cel puţin parţial, modificărilor transmisiei nociceptive la nivelul măduvei spinării ca urmare a activării PKC.

Datorită activităţii sale antiopioide, colecistokinina (CCK) a fost bănuită ca având un rol în nocicepţie. Hiperactivitatea sistemului CCK la nivelul măduvei spinării ar putea fi responsabilă de sensibilitatea scăzută a durerii diabetice la opioizi.

Kamei şi Yushida (2001) au studiat rolul receptorilor CCK-B spinali în hiperalgezia şi alodinia termală la şoarecii diabetici. A fost urmărit efectul variatelor intensităţi termice obţinute prin ajustarea unei surse de 50 W la 20, 25, 35, 50, 65 şi 80 V. La şoarecii diabetici, timpul de latenţă la excitarea cozii la 35 şi 50 V a fost semnificativ mai scurt decât la animalele nondiabetice. Pretratamentul şoarecilor diabetici cu CI-988, un antagonist selectiv al receptorului colecistokininei B (CCK-B), a condus la creşterea timpului de latenţă la excitarea cozii la 35 şi 60 V. Mai mult, diminuarea timpului de latenţă indusă prin pretratamentul cu CCK-B la şoarecii nondiabetici a fost anulat prin pretratamentul cu CI-988. Reducerea latenţei la excitarea cozii indusă de activatorul proteinkinazei C (PKC), forbol-12,13-dibutirat (PDBu) la şoarecii nondiabetici, a fost dependentă de doză şi a fost anulată de pretratamentul cu CI-988. Pe de altă parte, hiperalgezia şi alodinia la căldură induse la şoarecii nondiabetici de intensităţile de 35 şi 50 V au fost diminuate atunci când

Scanned with OKEN Scanner

activitatea PKC a fost inhibată de pretratamentul cu calphostin C. Aceste rezultate indică faptul că alodinia termală şi hiperalgezia la şoarecii diabetici ar putea fi, cel puţin în parte, datorate activării receptorilor CCK-B, ca urmare a activării PKC în măduva spinării. Astfel, PKC ar putea fi implicată în sensibilizarea neuronală ce produce hiperalgezia în neuropatia diabetică, prin creşterea curenţilor mediaţi de aminoacizii excitatori la nivelul coarnelor dorsale ale măduvei spinării (Kamei *et al.*, 2001).

Coadministrarea de CI-998 (antagonist al receptorului CCK-B) şi de RB 101 (inhibitor complet al enzimelor ce catabolizează enkefalinele) a suprimat hiperalgezia mecanică şi a ameliorat parţial alodinia mecanică (testul von Frey), dar nu a avut efect asupra alodiniei termale la şobolanii diabetici (Coudore-Civiale *et al.*, 2001). Efectul analgezic a fost complet suprimat de naloxonă şi naldrindol, sugerând că necesită disponibilitatea receptorilor opioizi 3 μ şi/sau δ. Acest studiu demonstrează că efectul antinociceptiv generat de RB 101, indus prin creşterea nivelurilor extracelulare de enkefaline endogene, poate fi extins la durerea neurotică la şobolanii diabetici şi că blocarea receptorilor CCK-B potenţează efectele antinociceptive produse de RB 101.

Coudore-Civiale *et al.* (2000) a examinat efectul combinării CI-988 (antagonist al receptorilor CCK-B) şi morfinei asupra hiperalgeziei mecanice şi alodiniei la şobolanii diabetici. Deşi ineficent la şobolanii normali, CI-988 a indus efecte antinociceptive la animalele diabetice, sugerând implicarea sistemului CCK-ergic în neuropatia diabetică. Combinarea CI-988 cu morfina a condus la un efect aditiv la şobolanii diabetici, în comparaţie cu efectul antinociceptiv al fiecărui medicament în parte. Aceste rezultate demonstrează efectele antinociceptive ale blocadei receptorilor CCK-B şi efectul antinociceptiv al morfinei după inhibarea sistemului CCK-ergic.

22.4.4. Patogeneza alterărilor morfo-funcţionale din neuropatia diabetică dureroasă

Relaţia dintre neuropatia diabetică şi severitatea şi/sau durata hiperglicemiei şi a tulburărilor metabolice asociate are o importantă implicaţie patogenică şi terapeutică. Relaţia strânsă dintre severitatea şi/sau durata hiperglicemiei şi dezvoltarea neuropatiei diabetice indică importanţa factorilor metabolici ca elemente patogenice şi întăreşte rolul controlului intensiv al diabetului, ca măsură profilactică.

Atât neuropatia, cât şi alte complicaţii cronice ale diabetului zaharat reprezintă rezultatul interacţiunii unor multipli factori metabolici, genetici şi de mediu.

22.4.5. Scăderea vitezei de conducere nervoasă

Patogeneza încetinirii conducerii nervoase în neuropatia diabetică reprezintă subiectul multor controverse şi mai multe ipoteze au fost propuse pentru a explica această tulburare. Mai mulţi cercetători au sugerat că atrofia fibrelor mielinizate ar putea fi responsabilă de încetinirea vitezei de conducere nervoasă, chiar în fazele acute ale bolii. Sugimura *et al.* (1982) au presupus că hiperosmolaritatea endoneurală ar fi responsabilă de atrofia cilindro-axonală. O tulburare a maturării nervilor periferici a fost sugerată de Thomas *et al.* (1980) ca o explicaţie a scăderii mărimii fibrelor mielinizate şi deci a scăderii vitezei de conducere nervoasă în modele experimentale de diabet zaharat cronic. În neuropatia din fazele timpurii de diabet zaharat, absenţa demielinizării a orientat cercetările spre mecanismele metabolice şi biofizice bazale. Mai mulţi cercetători au pus în evidenţă alterări ale funcţiei Na^+/K^+-ATP-azei la nivelul nervilor persoanelor diabetice, care ar putea juca un rol în neuropatia diabetică, pe

lângă ischemia nervoasă, glicarea nonenzimatică a proteinelor din nervi şi tulburarea transportului axonal.

22.4.6. Tulburări biochimice în patogenia neuropatiei diabetice

Scăderea rapidă şi reversibilă a vitezei de conducere nervoasă la animalele diabetice a fost atribuită dezechilibrelor metabolice acute care se produc în axon, celulele Schwann şi/sau mediul endoneural, ca urmare a deficitului acut de insulină. Au fost sugerate mai multe ipoteze pentru explicarea patogenezei neuropatiei diabetice:

1. sorbitol-mioinozitol-Na^+/K^+-ATP-ază;
2. ischemie-hipoxie;
3. glicare nonenzimatică;
4. neurotropism insulinic/transport axonal;
5. radicali liberi de oxigen;
6. mecanisme imune;
7. predispoziţie genetică.

22.4.6.1. Ipoteza sorbitol-mioinozitol-Na^+/K^+-ATP-ază în neuropatia diabetică

Metabolismul glucozei este tulburat în mod semnificativ la nivel neuronal de deficitul de insulină. Celula nervoasă este relativ liber permeabilă la glucoză, astfel că glicoliza în nervii periferici nu este afectată de nivelurile de insulină. Enzimele căii poliol, aldozoreductaza şi sorbitol-dehidrogenaza, se găsesc din abundenţă în nervii periferici, în care intrarea glucozei nu este nici modulată de insulină, nici limitată de glicoliză.

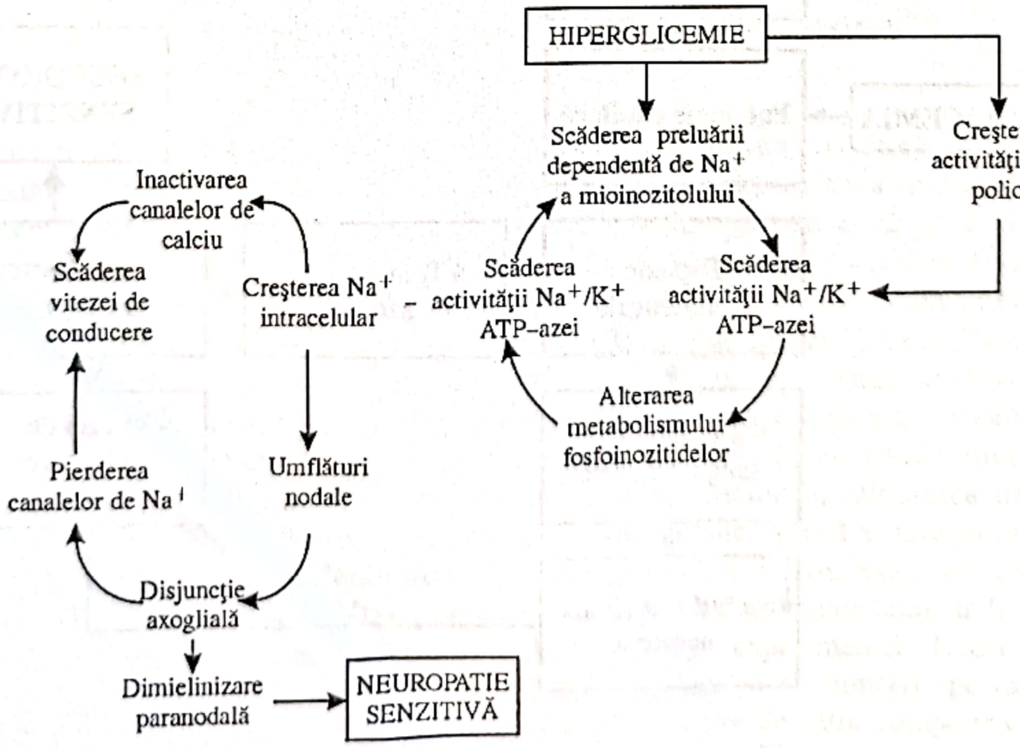


Figura 2. *Mecanisme implicate în neuropatia diabetică (după Greene* et al., *1990, modificată)*

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, nivelul de glucoză din celula nervoasă reflectă nivelul de glucoză extracelular şi stimulează calea poliol. Metabolizarea glucozei pe calea poliol are drept rezultate creşterea sintezei de sorbitol, care difuzează greu prin membrana celulară şi se acumulează intracelular. Acumularea sorbitolului (substanţă cu capacitate osmotică mare) determină tulburări de captare a mioinozitolului, iar scăderea mioinozitolului intracelular conduce indirect la tulburarea activităţii Na^+/K^+-ATP-azei, care produce încetinirea acută, reversibilă, a vitezei de conducere nervoasă. Reducerea activităţii Na^+/K^+-ATP-azei în nervii diabeticilor duce în continuare la diminuarea preluării de mioinozitol dependentă de sodiu, ceea ce conduce la realizarea unui cerc vicios care amplifică tulburarea iniţială. Mecanismele care stau la baza tulburării activităţii pompei Na^+/K^+ nu sunt încă pe deplin clarificate. Se presupune că depleţia de mioinozitol scade disponibilitatea în diacilgliceroli derivaţi din fosfoinozitide. Se cunoaşte că diacilglicerolul, prin intermediul proteinkinazei C, modulează activitatea Na^+/K^+-ATP-azei. Astfel, depleţia de mioinozitol are drept consecinţă tulburarea activităţii Na^+/K^+-ATP-azei (fig. 2).

22.4.6.2. Ipoteza „ischemie-hipoxie" în neuropatia diabetică

Ischemia localizată sau generalizată, datorată fie afecţiunilor macrovasculare ocluzive, fie bolilor nonocluzive microvasculare, a fost propusă ca jucând un rol în toate complicaţiile diabetului zaharat. Atât trăsăturile clinice, cât şi cele histopatologice în cazul unor forme rare de neuropatie diabetică (mononeuropatia şi mononeuropatia multiplex, neuropatia craniană, plexopatia lombosacrată şi radiculonevita) sugerează un element ischemic acut.

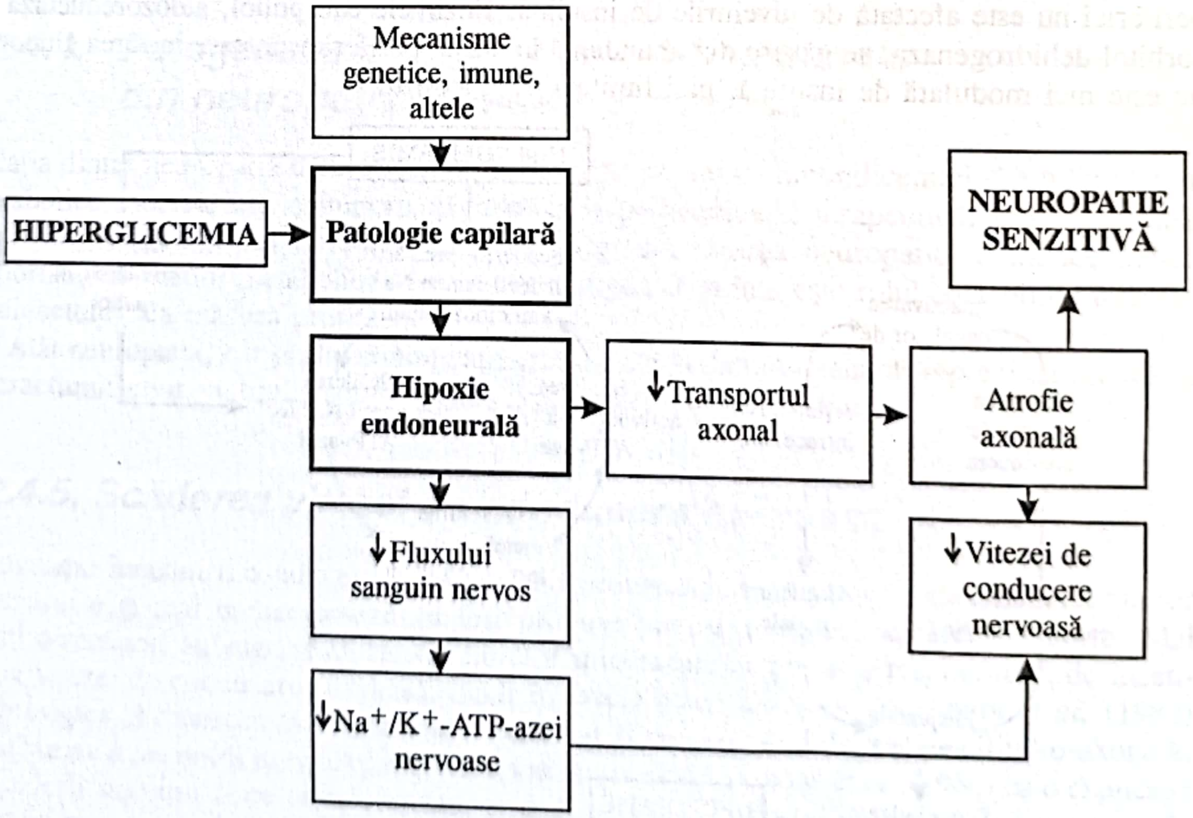


Figura 3. *Patogenia neuropatiei diabetice (după Low et al., 1987, modificată)*

În unele cazuri de neuropatie focală au fost observate leziuni ischemice ale nervilor diabetici. Mai mult, anomaliile vasculare endoneurale cum ar fi îngroşarea membranei bazale şi reduplicarea, edemaţierea şi proliferarea celulei endoteliale, precum şi agregarea trombocitelor care conduce la ocluzia vaselor au fost observate în studiile histologice realizate în polineuropatia diabetică simetrică distală. O creştere a anomaliilor vasculare a fost constatată în asociere cu pierderea focală de fibre mielinizate la pacienţii diabetici în vârstă, cu polineuropatie diabetică simetrică distală (fig. 3).

22.4.6.3. Ipoteza glicării neenzimatice în neuropatia diabetică

O anomalie metabolică adiţională în nervii diabetici este glicarea neenzimatică, ce apare ca o consecinţă a creşterii concentraţiei de glucoză. Glicarea neenzimatică a proteinelor din nervii periferici conduce la formarea produşilor Amadori. Deşi nu au fost încă identificate toate proteinele nervoase glicate, funcţia lor rămânând necunoscută, este posibilă implicarea lor în alterarea structurală şi/sau funcţională a nervilor periferici în diabet. Glicarea neenzimatică a nervilor periferici ar putea avea consecinţe importante atât asupra transportului axonal lent, cât şi asupra celui rapid, precum şi asupra caracteristicilor fizice ale cilindrului axonal. Faptul că, în unele circumstanţe, fructoza, un produs al căii poliol, este mai eficientă în producerea glicării neenzimatice decât glucoza sugerează o posibilă convergenţă patogenică între ipotezele căii poliol şi glicării proteinelor.

În timp, produsele Amadori ataşate proteinelor cu un turnover metabolic lent se rearanjează formând o serie de produşi finali de glicare (*advanced glycated end products – RAGE*) care promovează legături covalente încrucişate între proteine şi activează producerea de citokine de către macrofage. Asemenea produşi au fost identificaţi în mielina nervilor periferici de la pacienţii diabetici.

22.4.6.4. Ipoteza „insulină/neurotropism/transport axonal" în neuropatia diabetică

O varietate de factori neurotropi sunt necesari pentru creşterea şi dezvoltarea normală a sistemului nervos, pentru menţinerea, regenerarea şi repararea acestuia. În formele avansate de diabet zaharat, experimental apare atrofia axonală care progresează până la punctul în care axonul proximal nu mai poate susţine porţiunea distală, conducând la degenerescenţă walleriană, potenţialul regenerativ fiind însă păstrat. Mecanismul care stă la baza atrofiei axonale în diabetul zaharat nu este pe deplin cunoscut, dar cel mai probabil sunt implicaţi mai mulţi factori, cum ar fi scăderea sintezei proteice în corpul celulei nervoase, scăderea transportului axonal al proteinelor structurale, sechestrarea continuă a axoplasmei de către celulele Schwann, unele sau toate putând reflecta scăderea neurotrofismului sau neurotropismului.

Scăderea neurotrofismului ar putea fi un important factor în tulburarea transportului axonal care a fost descris în diabet. Componenta rapidă anterogradă a transportului axonal, care furnizează reticulului endoplasmatic neted glicoproteine şi diverse enzime, este probabil neafectată de diabetul zaharat. Transportul lent al enzimelor endogene, cum ar fi colinacetil-transferaza şi acetilcolinesteraza, este scăzut în diabetul experimental. Neurofilamentele citoscheletale sunt transportate de către componenta lentă-a (1 mm/zi), pe când micro-filamentele (actina), enolaza şi calmodulina sunt transportate de către componenta lentă-b a transportului anterograd. Transportul anterograd lent este încetinit cu 10-20% atât în fibrele senzitive, cât şi în cele motorii la şobolanii diabetici. Proteinele structurale, cum ar fi neurofilamentele şi microtubulii, sunt reţinute în segmentele proximale ale axonului, care

Scanned with OKEN Scanner

sunt crescute în dimensiune, pe când în porţiunea distală ajung doar puţine proteine structurale ; astfel, porţiunea distală este redusă ca dimensiuni şi poate contribui la atrofia axonală observată la şobolanii diabetici. Transportul axonal retrograd rapid (10 mm/oră) se bănuieşte că transportă material din axonul distal înapoi la perikarion pentru reciclare, precum şi factori trofici şi hormoni de la periferie spre corpul celular. În diabetul zaharat experimental, transportul axonal retrograd este diminuat. Se ştie că o serie de peptide neuronotrofice, incluzând factorul de creştere al nervilor (*nerve growth factor* – NGF), cresc turnover-ul fosfoinozitidelor în ţesutul neural. NGF este un factor de supravieţuire pentru neuronii simpatici periferici şi pentru neuronii senzitivi mici în timpul dezvoltării lor şi pare să fie proteina trofică esenţială pentru menţinerea neuronilor adulţi. În diabet, accesibilitatea şi acţiunea NGF poate fi redusă în sistemul nervos periferic, ca urmare fie a unei tulburări în transport, fie în transducţia postreceptor a semnalului (Elias *et al.*, 1998). Deficitul de insulină poate să tulbure neurotrofismul prin scăderea disponibilităţii şi sensibilităţii la mai mulţi agenţi neurotrofici. Diminuarea tonusului neurotrofic ar putea determina tulburarea sintezei, precum şi alterarea transportului centrifug al proteinelor specific axonale pe calea transportului axonal lent. Alţi factori, cum ar fi alterările micromediului endoneural, ischemia etc., ar putea să reducă, de asemenea, capacitatea regenerativă a sistemului nervos periferic în diabetul zaharat.

22.4.6.5. Ipoteza radicalilor liberi de oxigen în neuropatia diabetică

Producţia de radicali liberi este crescută în diabetul zaharat. În condiţii de hiperglicemie are loc o activare a procesului de autooxidare a glucozei. Aceasta poate suferi o enolizare, reducând oxigenul molecular, care în prezenţa unui metal (Fe^{2+}, Cu^{2+}) duce la formarea de radicali liberi extrem de reactivi. În producerea radicalilor liberi de oxigen pare a fi implicată şi glicozilarea proteinelor. O creştere a producţiei de sorbitol poate cauza o depleţie a NADPH, împiedicând astfel formarea glutationului redus. În final, scăderea activităţii superoxiddismutazei (SOD) în diabet împiedică înlăturarea radicalilor de oxigen.

Peroxidarea lipidelor interesează atât lipidele circulante, cât şi pe cele prezente în membranele celulare sau în teaca de mielină, cu rol important în producerea leziunilor nervilor.

22.4.6.6. Ipoteza mecanismelor imune în neuropatia diabetică

Posibilitatea implicării mecanismului imun în neuropatia diabetică autonomă a fost sugerat de descoperirea infiltratului inflamator în ganglionii vegetativi la cazurile autopsiate. Prezenţa anticorpilor antiganglion simpatic a fost demonstrată la pacienţii cu diabet zaharat insulino-dependent şi a fost corelată cu scăderea răspunsului catecolaminic.

22.4.6.7. Ipoteza predispoziţiei genetice în neuropatia diabetică

Această teorie susţine influenţa acţiunii Na^+/K^+-ATP-azei în neuropatia diabetică. Activitatea Na^+/K^+-ATP-azei are un determinism genetic, prezentând variaţii etnice. Există studii pe grupe populaţionale care sugerează atât o predispoziţie pentru neuropatia diabetică a persoanelor cu activitate scăzută a Na^+/K^+-ATP-azei, cât şi o protecţie a celor cu o activitate crescută a enzimei. Această ipoteză ar putea explica de ce unii pacienţi cu diabet zaharat, în ciuda unui control riguros al glicemiei, dezvoltă neuropatie diabetică în primii

ani de la debutul bolii, în timp ce alţii instalează neuropatia diabetică tardiv faţă de debutul diabetului. De asemenea, se pare că Na^{+}/K^{+}-ATP-aza poate fi folosită ca marker al predispoziţiei pentru instalarea neuropatiei diabetice.

Bibliografie

1. Ahlgren, S.C., Levine, J.D. – „Increased responsivness of sensory neurons in the saphenous nerve of streptozotocin-diabetic rats", *J. Neurophysiol.*, 1992, 68, pp. 2077-2085.
2. Apfel, S.C., Areyyo, J.C., Brownlee, M., Federoff, H., Kessler, J.A. – „Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy", *Brain Research*, 1994, 634, pp. 7-12.
3. Archer, A.G., Watkins, P.J., Thomas, P.K., Sharma, A.K., Payan, J. – „The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1983, 46 (6), pp. 491-499.
4. Ballin, R.H., Thomas, P.K. – „Hypertrophic changes in diabetic neuropathy", *Acta Neuropathol.* (Berl), 1968, 11 (2), pp. 93-102.
5. Behse, F., Buchthal, F., Carlsen, F. – „Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1977, 40 (11), pp. 1072-1082.
6. Biessels, G.J., Kappelle, A.C., Bravenboer, B., Erkelens, D.W., Gispen, W.H. – „Cerebral functions in diabetes mellitus", *Diabetologia*, 1994, 37 (7), pp. 643-650.
7. Britland, S.T., Young, R.J., Sharma, A.K., Clarke, B.F. – „Acute and remitting painful diabetic polyneuropathy: a comparison of peripheral nerve fbre pathology", *Pain*, 1992, 48, pp. 361-370.
8. Brown, M.J., Martin, J.R., Asbury, A.K. – „Painful diabetic neuropathy. A morphometric study", *Arch. Neurol.*, 1976, 33 (3), pp. 164-171.
9. Coudore-Civiale, M.A., Courteix, C., Fialip, J., Boucher, M., Eschalier, A. – „Spinal effect of the cholecystokinin-B receptor antagonist CI-988 on hyperalgesia, allodynia and morphine-induced analgesia in diabetic and mononeuropathic rats", *Pain*, 2000, 88 (1), pp. 15-22.
10. Coudore-Civiale, M.A., Meen, M., Fournie-Zaluski, M.C., Boucher, M., Roques, B.P., Eschalier, A. – „Enhancement of the effects of a complete inhibitor of enkephalin-catabolizing enzymes, RB 101, by a cholecystokinin-B receptor antagonist in diabetic rats", *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 133 (1), pp. 179-185.
11. Couture, R., Harrisson, M., Vianna, R.M., Cloutier, F. – „Kinin receptors in pain and inflammation", *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, 429 (1-3), pp. 161-176.
12. Davies, J., Watkins, J.C. – „Role of the excitatory aminoacids receptors in mono- and poly synaptic excitation in the cat spinal cord", *Exp. Brain Res.*, 1983, 49, pp. 280-289.
13. Davies, S.N., Lodge, D. – „Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in wind-up of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat", *Brain Res.*, 1987, 424, pp. 402-406.
14. Delcroix, J.D., Michael, G.J., Priestley, J.V., Tomlinson, D.R., Fernyhough, P. – „Effect of nerve growth factor treatment on $p75^{NTR}$ gene expression in lumbar dorsal root ganglia of stretozocin-induced diabetic rats", *Diabetes*, 1998, 47 (11), pp. 1779-1785.
15. Elias, K.A., Cronin, M.J., Stewart, T.A., Carlsen, R.C. – „Peripheral neuropathy in transgenic diabetic mice: restoration of C-fiber function with human recombinant nerve growth factor", *Diabetes*, 1998, 10, pp. 1643-1649.
16. Forman, L.J., Estilow, S., Lewin, M., Vasilenko, P. – „Streptozotocin-diabetes alters immunoreactive ? endorphine levels and pain perception after 8 wk in female rats", *Diabetes*, 1986, 35, pp. 1309-1313.
17. Garett, N.E., Malcangio, M., Dewhurs, M., Tomlinson, D.R. – „?-Lipoic acids corrects neuropeptide deficits in diabtic rats via induction of trophic support", *Neurosci. Lett.*, 1997, 222, pp. 191-194.

CAPITOLUL 23

DURERAEA ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ

Eusebie Zbranca

„Privirea cea mai generală ne arată că cei doi duşmani ai fericirii omeneşti sunt durerea şi plictiseala.”

(Schopenhauer, Aphor. 2, p. 298)

„Acesta-i leacul durerii : să nu te gândeşti la ea. Căci ea nu dispare gândindu-te la ea, ci dimpotrivă, creşte.”

(Mahabharata, 11, 72 sg)

23.1. Introducere

Durerea nu ocoleşte bolile endocrine. Când soarta mi-a hărăzit o participare la o reuniune ştiinţifică internaţională împreună cu coordonatorul acestei lucrări, am avut timp să discutăm (şi) despre proiectul său de a edita o „Algeziologie specială”. M-am întrebat atunci dacă cineva a făcut o sinteză privind „durerea în endocrinologie”. Probabil că nu. De ce n-aş încerca să o fac eu ? – mi-am zis.

Sindromul tumoral hipofizar are ca simptom important durerea, sub forma cefaleei, cu evoluţie caracteristică a intensităţii şi sediului său. În patologia tiroidiană, durerea te orientează spre diagnostice care se pot pune aproape cu precizie doar prin examen clinic. O tiroidită acută are printre semnele cardinale durerea alături de roşeaţă şi temperatură. O hemoragie într-un chist tiroidian determină un anumit fel de durere. O tiroidită subacută se manifestă printr-o durere locală sau iradiată, ducându-l pe bolnav uneori la stomatolog sau ORL-ist.

Şi alte boli tiroidiene se pot asocia cu dureri.

Nici patologia paratiroidiană nu-i lipsită de dureri. Cât de mult suferă un hiperparatiroidian când face o colică nefretică ! Sau când îi apar fracturi la traumatisme minime ! Sau un hipoparatiroidian când face contracturi musculare ! O decompensare addisoniană se anunţă prin lombalgii şi durere dramatică atunci când ia aspectul unui abdomen acut.

Durerile ce însoţesc disfuncţiile ovariene sunt probabil unele dintre cele mai frecvente manifestări simptomatice din patologia umană. Dismenoreea zisă esenţială, cea zisă primară, cele secundare fac ca milioane de femei să-şi amintească lunar de păcatul Evei.

Nici durerile testiculare nu lipsesec. Frecvenţa lor ne poate face să credem totuşi că Adam a păcătuit mult mai puţin.

CAPITOLUL 23

DUREREA ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ

Eusebie Zbranca

„Privirea cea mai generală ne arată că cei doi duşmani ai fericirii omeneşti sunt durerea şi plictiseala."

(Schopenhauer, Aphor. 2, p. 298)

„Acesta-i leacul durerii: să nu te gândeşti la ea. Căci ea nu dispare gândindu-te la ea, ci dimpotrivă, creşte."

(Mahabharata, 11, 72 sg)

23.1. Introducere

Durerea nu ocoleşte bolile endocrine. Când soarta mi-a hărăzit o participare la o reuniune ştiinţifică internaţională împreună cu coordonatorul acestei lucrări, am avut timp să discutăm (şi) despre proiectul său de a edita o „Algeziologie specială". M-am întrebat atunci dacă cineva a făcut o sinteză privind „durerea în endocrinologie". Probabil că nu. De ce n-aş încerca să o fac eu? – mi-am zis.

Sindromul tumoral hipofizar are ca simptom important durerea, sub forma cefaleei, cu evoluţie caracteristică a intensităţii şi sediului său. În patologia tiroidiană, durerea te orientează spre diagnostice care se pot pune aproape cu precizie doar prin examen clinic. O tiroidită acută are printre semnele cardinale durerea alături de roşeaţă şi temperatură. O hemoragie într-un chist tiroidian determină un anumit fel de durere. O tiroidită subacută se manifestă printr-o durere locală sau iradiată, ducându-l pe bolnav uneori la stomatolog sau ORL-ist.

Şi alte boli tiroidiene se pot asocia cu dureri.

Nici patologia paratiroidiană nu-i lipsită de dureri. Cât de mult suferă un hiperparatiroidian când face o colică nefretică! Sau când îi apar fracturi la traumatisme minime! Sau un hipoparatiroidian când face contracturi musculare! O decompensare addisoniană se anunţă prin lombalgii şi durere dramatică atunci când ia aspectul unui abdomen acut.

Durerile ce însoţesc disfuncţiile ovariene sunt probabil unele dintre cele mai frecvente manifestări simptomatice din patologia umană. Dismenoreea zisă esenţială, cea zisă primară, cele secundare fac ca milioane de femei să-şi amintească lunar de păcatul Evei.

Nici durerile testiculare nu lipsesec. Frecvenţa lor ne poate face să credem totuşi că Adam a păcătuit mult mai puţin.

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar durerea sub diverse forme de manifestare nu lipseşte nici din tabloul diverselor afecţiuni endocrine umane (tabelul 1). Şi bolnavul şi-o povesteşte, pentru că, aşa cum spunea un autor (Angurei, 1979), „omul nu este singurul animal care suferă, dar este singurul care poate vorbi despre durerea sa". Descrierea sa depinde în bună măsură de informaţie. Pentru un medic este important să „traducă" datele de interogatoriu din limbajul popular în cel medical şi să-i releve expresia sa semiologică. Ulterior urmează încadrarea sa într-un tablou ce va permite orientarea diagnostică. Toate cele spuse se referă în special la ceea ce se cheamă durere fizică. Există însă şi durerea morală, ce poate însoţi nu numai suferinţe psihice, ci şi dezordini endocrine. Ce va fi simţind un diabetic atunci când i se descoperă boala şi i se spune că o viaţă întreagă este dependent de insulină? Ce va fi simţind o femeie tânără căreia i se face o histerectomie şi din varii motive (oare totdeauna justificate?) i se face şi castrare? Ce va fi simţind un nanic ce vine plin de speranţă la medic şi acesta, după un şir de explorări sofisticate, îi spune că este prea târziu? Capitolul este vast... Ne vom opri doar asupra durerii fizice, a locului ei, în ansamblul semiologic, în câteva boli sau disfuncţii endocrine.

Tabelul 1. *Tipuri de durere în bolile endocrine*

Tip de durere	Afecţiune
Cefalee	– tumori hipofizare – empty sella – apoplexia hipofizară – hipertensiune „endocrină" – feocromocitom – hipermineralocorticism – boala Cushing – MEN – stări hipoglicemice – insuficienţă corticosuprarenală
Durere oculară	– oftalmopatia basedowiană
Durere cervicală	– tiroidita: – acută – subacută de Quervain – cronică – autoimună – Riedel – specifică – tbc – micotice – cancer – chisturi şi pseudochisturi
Durere lombară	– boala Addison – orhite
Durere abdominală	– boala Addison – dismenoree
Durere pelvină sau abdomeno-pelvină	– dismenoree: – primară – secundară – hiperstimulare ovariană
Durere mamară	– bărbaţi: ginecomastie dureroasă – femei: sindrom premenstrual
Durere musculară	– hipoparatiroidie – spasmofilie – hipotiroidie

Scanned with OKEN Scanner

Tip de durere	Afecţiune
Durere osoasă	– generalizată : – osteoporoze – osteomalacii – hiperparatiroidie – localizată : – hiperparatiroidie
Durere testiculară	– „fiziologică" (sensibilitate) – varicocel – orhite – torsiune
Durere vaginală	– dispareunie – vaginism
Durere colicativă – colică nefritică	– hiperparatiroidie – MEN

23.2. Durerea în patologia hipotalamo-hipofizară

Cefaleea, durerea cefalică, este un simptom obişnuit în patologia hipofizară, îndeosebi cea tumorală.

23.2.1. Cefaleea în tumorile hipofizare

Hipofiza este un substrat anatomic frecvent afectat de transformări neoplazice, fiind sediul a circa 10-15% dintre tumorile intracraniene primare. După studii necroptice se pare că 11% din populaţie dezvoltă o tumoră hipofizară (!).

Majoritatea au sau nu o semnificaţie clinică minoră. Tumorile mici pot produce sindroame clinice prin hipersecreţie hormonală şi nu datorită efectului de masă. Tumorile mai mari pot fi şi ele hipersecretante, dar produc în plus o varietate de tulburări prin volumul lor. Evoluţia supraselară poate comprima chiasma optică sau structurile hipotalamice şi tija hipotalamo--hipofizară.

Adenohipofiza cuprinde 5 tipuri celulare diferite : lactotrope, somatotrope, corticotrope, tireotrope şi gonadotrope, fiecare distingându-se funcţional prin capacitatea lor de a secreta prolactină (PRL), hormon de creştere (GH), hormon adrenocorticoptrop (ACTH), hormon tireotrop (TSH) şi hormoni gonadotropi – respectiv luteinizant (LH) şi foliculostimulant (FSH).

Deşi cu o susceptibilitate variabilă, transformarea neoplazică poate apărea în oricare dintre aceste cinci tipuri celulare. În mod corespunzător, adenoamele rezultate reţin în general capacitatea secretorie, caractersticile morfologice şi nomenclatura celulei (celulelor) de origine. Clasificarea funcţională a adenoamelor hipofizare recunoaşte 14 subtipuri principale de adenoame hipofizare (tabelul 2), fiecare având propriul profil morfologic imunohistochimic şi biologic. Frecvenţa relativă a fiecărui tip este redată cel mai bine pe una din marile statistici de tumori hipofizare operate = seria de 3000 prezentată de Thapar, Kovacs şi Muller (1995).

Tabelul 2. *Frecvența adenoamelor hipofizare*

Tipul celular	Incidența %
Adenom prolactinic cu granulații rare	26,6
Adenom prolactinic cu granulație densă	0,6
Adenom secretant de GH slab granulat	7,3
Adenom secretant de GH dens granulat	6,7
Adenom cu secreție mixtă GH-PRl	4,8
Adenom mamosomatotrop	1,4
Adenom acidofil cu celule sușă (de orgine)	2,2
Adenoame cu celule corticotrope funcționale	8,0
Adenoame cu celule corticotrope „silențioase"	6,0
Adenoame gonadotrope	6,4
Adenoame tirotrope	1,0
„Null cell adenoma"	16,3
Oncocitoame	8,9
Adenoame plurihormonale neclasificate	3,7

În dezvoltarea unui adenom hipofizar se conturează evolutiv un sindrom endocrin și apoi unul tumoral.

Sindromul endocrin variază în funcție de secreția tumorală, manifestându-se prin gigantism sau acromegalie (tumorile GH), amenoree-galactoree-sterilitate la femei, impotență-sterilitate la bărbați (tumorile PRL), boala Cushing și sindromul Nelson (tumorile ACTH), gușă și tireotoxicoză (tumorile TSH), blocarea funcției gonadice prin secreție nepulsatilă a gonadotropilor (tumorile FSH și LH), sindroame complexe în secrețiile plurihormonale sau insuficiență hipofizară în tumorile nesecretante.

Cel care ne interesează în analiza capitolului de față este sindromul tumoral care are în componența sa simptomatică elementul durere, cefaleea.

Sindromul tumoral este secundar dezvoltării tumorii hipofizare care determină compresiunea asupra structurilor craniene și cerebrale vecine.

Cefaleea este determinată într-o primă fază de distensia capsulei hipofizare, inervate de filete provenind din ramul oftalmic al trigemenului. Poate fi receptată frontal, supra- sau retroorbitar, bitemporal sau chiar în regiunea occipitală. Este un simptom precoce, permanent, ce își schimbă caracterul pe tot parcursul evoluției bolii. Frecvent debutează ca o cefalee pasageră, ocazionată de efort, oboseală, dar destul de rapid capătă o anumită specificitate. Cu sediul deja precizat, cefaleea se generalizează, crește progresiv în intensitate, devine continuă, diurnă și nocturnă cu exacerbări neașteptate, rezistentă la medicația antialgică obișnuită. Ruperea diafragmului selar aduce o ameliorare bruscă a cefaleei. După un timp, creșterea endocraniană a tumorii determină reapariția ei, de intensitate moderată, surdă, uneori cu manifestare în puseuri. Depășirea unui anumit volum tumoral determină exacerbarea cefaleei, căpătând caracterele din sindromul de hipertensiune intracraniană (permanentă, cu paroxisme insuportabile, imobilizând bolnavul). Apar și alte semne ale sindromului de hipertensiune intracraniană: tulburări digestive (grețuri sau vărsături în timpul unei crize cefalalgice sau la schimbarea de poziție), tulburări intelectuale (modificări ale atenției, scăderea memoriei, încetinirea funcțiilor intelectuale, obnubilare – constatate de anturaj), alte tulburări (vertij, scăderea tranzitorie a acuității vizuale, diplopie). Într-un stadiu avansat, cefaleea devine atroce, fiind însoțită de vărsături, tulburări intelectuale majore, tulburări vegetative, paralizie de nerv VI, crize comițiale generalizate.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lângă fenomenele subiective, sindromul de hipertensiune intracraniană se caracterizează în această fază prin modificări obiective ale fundului de ochi – edem papilar, staza papilară şi atrofie optică secundară.

Dacă este vorba de o tumoră ce secretă (şi) GH, modificările osoase ale craniului pot induce un caracter nevralgic al cefaleei. Aceasta se datoreşte îngustării orificiilor osoase de emergenţă a nervilor cranieni. Apar nevralgii de tip oftalmic, arnoldian, orbicular, maxilar, mandibular.

Alte semne neurologice constau în crize comiţiale (generalizate, temporale şi, mai rar, jacksoniene), sindrom piramidal iritativ sau lezional, tulburări psihice explicate prin comprimarea exercitată de tumoră asupra elementelor din vecinătate. Tulburările psihice îmbracă un aspect de tip nevrotic în faza de debut şi de tip psihotic în faza tardivă. Pe lângă alterările stării de conştienţă pot apărea tulburări de reglare a temperaturii, ale somnului, ale aportului alimentar (bulimie sau anorexie) explicate de compresiunile asupra talamusului.

Gradul de dezvoltare a tumorilor hipofizare este reflectat fidel de starea aparatului vizual. În procesul de dezvoltare a tumorilor hipofizare există un stadiu în care simptomatologia este dominată de tulburările oculare.

În stadiul endocrin de dezvoltare intraselară a adenomului pot apărea episodic diminuări trecătoare ale acuităţii vizuale, scotoame tranzitorii. Într-un stadiu mai avansat, se conturează bine sindromul ocular al tumorilor hipofizare care constă în afectarea tuturor elementelor obiective furnizate de examenul oftalmologic: acutitate vizuală, câmp vizual, fund de ochi.

Scade acuitatea vizuală uni- sau bilateral, până la cecitate uni- sau bilaterală. Deficitul de câmp vizual se prezintă la debut prin: hemiacromatopsie (pierderea vederii pentru verde şi roşu în porţiunea temporală a câmpului vizual), scotoame hemianopsice bitemporale, cvadroanopsii temporale superioare bilaterale. Treptat se instalează hemianopsia bitemporală caracteristică. În funcţie de dezvoltarea tumorii se pot întâlni: hemianopsie bitemporală, anopsie totală, cecitate pe un ochi şi hemianopsie temporală pentru celălalt, hemianopsie temporală unilaterală, hemianopsie omonimă, hemianopsii altitudinale.

Uneori apare exoftalmia şi paralizii de nervi oculo-motori.

Compresiunea tijei poate determina diabet insipid.

În fapt, manifestările oculare, neurologice şi psihice pot fi cu mult mai complexe, reflectând volumul şi direcţia de evoluţie a tumorii.

23.2.2. Cefaleea în alte afecţiuni hipofizare

23.2.2.1. Sindromul de „şa goală” („Empty Sella Syndrome”)

Acest sindrom apare când spaţiul subarahnoidian se extinde în interiorul şeii turceşti, umplând-o parţial cu lichid cefalorahidian.

Cauzele sindromului de „şa goală”:

- primare:
  - incompetenţă congenitală a diafragmului selar;
  - prevalenţă la studii necroptice între 5 şi 23%;
- secundare:
  - chirurgie sau iradiere hipofizară pentru tumoră;
  - necroză hipofizară post-partum (sdr. Sheehan);
  - infarct hemoragic „subclinic” în adenoame GH sau PRL.

Tabloul clinic poate fi complex.

Se notează exces ponderal, hipertensiune sistemică, hipertensiune intracraniană „benignă”. Cefaleea se întâlneşte la aproximativ 48% dintre bolnavi (Greenspan, 1999), fiind unul dintre motivele de prezentare la medic şi de iniţiere a algoritmului de explorare care permite diagnosticul.

Uneori se notează rinoree cu lichid cefalorahidian spontană, precum şi modificări ale câmpului vizual prin fenomenul de „aspirare" a chiasmei optice.

23.2.2.2. Cefaleea în apoplexia hipofizară

Apoplexia hipofizară este consecinţa unui infarct hemoragic hipofizar, ca manifestare posibil evolutivă a unui adenom hipofizar (cel mai frecvent), dar şi pe o hipofiză normală în hemoragii obstetricale (sindromul Sheehan), hipertensiune intracraniană, tratamente cu anticoagulante. Printre alţi factori predispozanţi se citează: diabetul zaharat, afecţiuni hemoragice, traumatismele craniene, iradierea hipofizară, pneumoencefalografia, angiografia carotidiană, ventilaţia asistată.

Expresia clinică a hemoragiei este cea a unui sindrom tumoral hipofizar, însoţită de insuficienţă hipofizară globală acută.

Rata degenerării hemoragice a adenoamelor hipofizare este de 9,5-15,8% (faţă de 1,3-9,6% pentru alte tumori intracraniene). Majoritatea acestor hemoragii este silenţioasă. Apoplexia este diagnosticată în circa 2-10% din adenoame.

Cefaleea este simptomul dominant, este primul şi cel mai frecvent simptom, este severă, cu instalare brutală, cu sediu frontal sau retroorbitar, mai rar difuză. Se instalează de obicei la pacienţi cunoscuţi ca având adenom hipofizar şi care prezintă o schimbare clinică dramatică a stării generale sau apare pe o stare de deplină sănătate (aparentă!). Este consecinţa tracţiunii durale sau a hemoragiei în spaţiul subarahnoidian.

Cefaleei i se adaugă tulburări vizuale prin compresiune pe nervul şi chiasma optică (scăderea acuităţii vizuale, modificări de câmp vizual, atrofie optică, cecitate), sau paralizie oculomotorie (prinderea perechilor III, IV, VI de nervi cranieni cu oftalmoplegie, ptoză palpebrală, midriază), semne de iritaţie meningeală (greaţă, vărsături, redoarea cefei), alterarea conştienţei (letargie, stupoare, comă). Mai pot apărea hemipareză, anosmie etc.

Modificările endocrine sunt cele ale unei insuficienţe hipofizare acute cu deficit cortico-suprarenalian (dominant!), tiroidian, gonadic, somatotrop, iar uneori se manifestă prin instalarea unui sindrom poliuro-polidipsic (diabet insipid).

Ca şi în cazul celorlalte sindroame hipofizare descrise mai sus, diagnosticul se face pe baze anamnestice, a examenului clinic obiectiv, a examenului oftalmologic, a explorărilor imagistice (radiografie, angiografie, computer tomografie, RMN) şi hormonale.

Tratamentul „cefaleei hipofizare" poate fi simptomatic (corticoizi, ACTH sintetic, manitol în soluţie hipertonică, glucoză hipertonică) şi mai ales curativ (tratamentul corect medicamentos, chirurgical sau/şi iradiere a tumorilor).

Intervenţia chirurgicală poate fi indicată, uneori, şi în sindromul de „şa goală" pentru prevenirea sau îndepărtarea „aspirării" chiasmatice. În apoplexia hipofizară intervenţia neurochirurgicală se impune de urgenţă când cefaleea este intensă, când apar alterări grave ale stării de conştienţă, când se instalează o alterare rapidă a stării generale sau o scădere marcată a acuităţii vizuale.

Iată o schemă de tratament în urgenţă:

- soluţii hipertonice
  - glucoză hipertonică – 30%;
  - manitol 10%: 250-1000 ml;
- hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg iv în bolus, apoi 100 mg la 6-8 ore.
- Cortrosyn sau Synactene: 1 mg i.m. la 48 ore.
- tratament anticonvulsivant.

23.3. Durerea în patologia tiroidiană

Durerea însoţeşte ca un element aproape patognomonic tiroiditele.

Sunt însă şi alte afecţiuni tiroidiene care se pot manifesta (şi) prin durere. Chisturile şi pseudochisturile tiroidiene, cancerul şi chiar boala Basedow Graves pot prezenta simptomul durere.

Afecţiuni tiroidiene manifestate (şi) prin durere:

1. Tiroiditele
   - acută microbiană
   - subacută (De Quervain)
   - limfocitară cronică
   - fibroasă Riedel
   - tuberculoasă
   - micotică
2. Cancerul tiroidian
3. Chisturile şi pseudochisturile tiroidiene
4. Boala Basedow Graves – Oftalmopatia basedowiană.

În *tiroidita acută microbiană* (afecţiune rară, cam 0,5% din patologia tiroidiană), durerea locală spontană şi la palpare este însoţită de mărirea volumului tiroidei, roşeaţă tegumentară, febră, disfagie, disfonie, dispnee, tuse. Uneori se complică cu mediastinită, fistulizare externă sau în organele vecine, compresiuni, paralizia corzilor vocale, tromboză vasculară.

În *tiroidita subacută De Quervain* (numită şi tiroidita granulomatoasă, pseudotuberculoasă, cu celule gigante, virală, Crile), tabloul clinic este dominat de durere locală sau iradiată la distanţă (mimând dureri dentare sau otice), febră, astenie marcată, mărire de volum a tiroidei cu aspect difuz sau nodular (tabelul 3).

Evoluţia naturală a bolii cuprinde mai multe faze care durează fiecare de la 1 la 4 luni, în final ajungându-se la vindecare, fiind o afecţiune inflamatorie autolimitată. Durata generală a bolii netratate este de circa 6 luni. Procesului iniţial distructiv tradus printr-o stare de tireotoxicoză, şi apoi prin hipotiroidie, îi urmează o fază de regenerare şi de vindecare cu restabilirea eutiroidiei.

Tabelul 3. *Principalele semne ale tiroiditei subacute (Hazard, Perlemutter, 1990)*

Semne funcţionale	Semne fizice
Durere 92%	Guşă 50%
• Autoimună 90%	• Fermă 100%
• Otalgii 70%	• Dureroasă 82%
• Faringiană 50%	• Difuză 60%
• Cervicală 40%	
• Disfagie 20%	
• Răguşeală 15%	
Semne generale	**Semne de hipertiroidie**
• Astenie 85%	• Nervozitate 50%
• Febră 55%	• Transpiraţii 50%
• Slăbire 40%	• Termofobie 30%
• Anorexie 20%	• Tahicardie 15%
• Mialgii 15%	• Tremurături 12%

VSH foarte mărită (uneori peste 100 mm la 1 h), hiper-alpha 2 şi hiper-beta globulinemia, hipoecogenitatea şi lipsa de captare scintigrafică sunt elementele care, coroborate cu examenul clinic, permit diagnosticul.

Şi în *tiroidita limfocitară* cronică, una dintre cele mai frecvente afecţiuni tiroidiene (10-12% din populaţie, 2/3 din guşile copilului şi adolescentului), durerea poate fi, uneori, un element simptomatic prezent.

Cuprinde mai multe entităţi: forma cu guşă (tiroidita Hashimoto clasică), tiroidita limfocitară a copilului şi adolescentului, tiroidita atrofică, tiroiditele zise „silenţioase", tiroidita de *post-partum* (2-7% dintre femeile gravide!), tiroiditele focale. Guşa poate fi difuză sau nodulară, uneori cu adenopatie latero-cervicală, de obicei indolară, dar uneori cu o uşoară jenă dureroasă locală ce apare în puseuri evolutive. Titrul crescut al anticorpilor antimicrozomali şi antitiroglobulină şi hiper-gama globulinemia sunt elementele ce permit diagnosticul.

În *tiroidita Riedel* (tiroidită lemnoasă), tiroida este moderat mărită; cu aspect „de lemn" sau „de piatră". Mărirea tiroidei este în general asimetrică.

Este o afecţiune rară (sub 1% din tiroidite). Este vorba de o fibroză tiroidiană care se poate asocia cu alte afecţiuni fibrozante, cum ar fi fibroza mediastinală şi/sau retroperitoneală, colongita fibroasă, pseudotumora orbitară, fibroza glandelor lacrimale şi fibroza parotidelor. Procesul de fibroză interesează glanda, dar şi structurile extratiroidiene. Disfagia, disfonia, dispneea şi tusea seacă, alături de o jenă dureroasă constrictivă sunt elementele clinice pe baza cărora se poate orienta diagnosticul.

Tabloul compresiv sugerează cancerul şi impune intervenţia chirurgicală.

Diagnosticul de precizie aparţine anatomopatologului.

Tiroidita tuberculoasă este o afecţiune extrem de rară, dar, din păcate, încă prezentă în cazuistica noastră. Se poate întâlni în cursul unui proces miliar sau ca o formă cazeoasă, mimând în parte tabloul clinic al unei tiroidite acute sau al unei tiroidite subacute. În acest context apare durerea, care se aseamănă cu cea din entităţile menţionate.

Tiroida poate fi mărită difuz de volum sau cel mai adesea cu aspect nodular.

Diagnosticul se bazează pe antecedente, aspectul clinic, asocierea cu alte localizări, intradermoreacţia la tuberculină şi, mai ales, pe puncţia cu ac subţire care permite identificarea bacilului Koch la examenul direct sau prin însămânţare pe medii adecvate.

Tiroiditele micotice, afecţiuni rarisime (Aspergillus, Coccidioides imunitis, Candida, Allesheri boydii), realizează abcese focale şi leziuni hemoragice dureroase. Diagnosticul presupune identificarea agentului patogen micotic.

Chisturile şi *pseudochisturile tiroidiene* reprezintă 6-26% din nodulii tiroidieni solitari. Adevăratele „chisturi sunt rare". Majoritatea nodulilor chistici rezultă din degenerescenţa diferitelor leziuni solide (false chisturi). Leziunile chistice tiroidiene sunt cel mai adesea benigne, dar se notează şi degenerescenţe ale leziunilor maligne. În general, chisturile nu sunt dureroase.

Durerea apare cu un caracter uneori acut, extrem de intensă, când se produce o hemoragie intrachistică. Creşterea bruscă de volum a unui nodul, durerea atroce, aspectul ecografic (anecogen) şi VSH normal permit diagnosticul diferenţial cu o tiroidită subacută.

Nici *cancerelor* tiroidiene nu le lipseşte sindromul durere. Dintre toate tipurile anatomo-clinice de cancer tiroidian cel anoplazic este însoţit, cam în o treime din cazuri, de durere cervicală anterioară, însoţită de existenţa unei tumori tiroidiene rapid evolutive, survenind adesea pe o guşă veche. Simptomele compresive sunt frecvente: voce răguşită, tuse, dispnee, disfagie.

Diagnosticul se stabileşte la examenul clinic, ecografic, scintigrafic, dar mai ales prin puncţie cu ac subţire şi examen citologic.

Tireotoxicozele se manifestă prin simptome specifice care traduc excesul de hormoni tiroidieni iodaţi. Durerea este prezentă în tireotoxicozele ce însoţesc procese distructive

tiroidiene (tiroidite: acută, subacută, limfocitară cronică, tuberculoasă, micotică), dar se pot întâlni şi în boala Basedow Graves.

Tabloul simptomatic al acesteia cuprinde guşa (mărirea de volum a tiroidei), sindromul tireotoxic şi oftalmopatia. Uneori se mai asociază dermopatia infiltrativă şi acropachia. Oftalmopatiei basedowiene (OB) i se pot descrie 3 grade de severitate (Orgiazzi, 1999):

- OB minoră: cu o atingere moderată a ţesuturilor moi periorbitare şi oculare, uneori diplopie cu o protruzie sub 22 mm şi absenţa atingerii vizuale.
- OB moderată: cu atingere semnificativă a ţesuturilor moi, protruzie importantă, atingere permanentă a muşchilor extraoculari, atingere corneană şi eventual o alterare debutantă a acuităţii vizuale.
- OB gravă sau severă: cu o protruzie intensă şi/sau o atingere vizuală. Se pot individualiza 2 forme grave – aşa-numitul „sindrom al apexului" (atingere a acuităţii vizuale, fără exoftalmie, cu incongruenţă între hipertrofia părţii posterioare a muşchilor oculo-motori şi volumul apexului orbitei, responsabilă de o neuropatie optică de compresie) şi o a doua manifestare tradusă prin atingere corneană prin ulcer neglijat sau rău tratat ce poate conduce la o perforare corneană.

Constituirea leziunilor OB este o consecinţă a dezvoltării unei inflamaţii a ţesuturilor retrobulbare reflectată simptomatic prin dureri retroorbitare (retrobulbare), dureri la mobilizarea globilor oculari, eritem palpebral, edem palpebral, infecţie conjunctivală, chemosis, hipertrofie a carunculei.

Anamneza, tabloul clinic caracteristic şi explorările adecvate permit diagnosticul afecţiunilor tiroidiene menţionate. Hemoleucograma, VSH, titrul anticorpilor antitiroidieni (antiperoxidază, antitiroglobulină, antireceptori TSH), ecografia, scintigrafia, RMN, tomografie computerizată (ultimele trei numai uneori!), puncţia cu ac subţire (ABC) sunt explorările cele mai utile.

Antibioterapia, corticoterapia sau tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, puncţia evacuatorie şi (eventual) sclerozarea sau necrozarea cu etanol, uneori intervenţia chirurgicală sau radioterapia, permit controlul evoluţiei afecţiunii, inclusiv a simptomului durere.

23.4. Durerea în patologia paratiroidiană

Atât în hiper-, cât şi în hipoparatiroidii, durerea poate constitui una dintre manifestările clinice.

Hipoparatiroidia poate fi reală, lezională (postchirurgicală, iradiere, autoimună, anomalie de dezvoltare-agenezie) sau funcţională (tranzitorie la nou-născut, inerţia paratiroidelor restante după chirurgie pentru hiperparatiroidie, iatrogenă). Uneori, parathormonul este prezent, dar bolnavul prezintă un deficit de receptivitate. Manifestările clinice sunt caracteristice:

- semne neuromusculare: parestezii, crize de contracturi musculare, hiperventilaţie, simptome adrenergice, convulsii, semne latente ale hiperexcitabilităţii neuromusculare (Chvostek, Lust, Trousseau, Weiss), semne extrapiramidale;
- alte manifestări: cataractă, alterări dentare, manifestări cardiace, sindrom de malabsorbţie.

Crizele de tetanie încep cu parestezii prodromale şi continuă cu spasme ale muşchilor extremităţilor şi feţei. Policele este adus într-o poziţie de aducţie puternică. Urmează flexia la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene, extinsă la nivelul articulaţiilor interfalangiene, inclusiv police, şi flexia la nivelul articulaţiei mâinii şi cotului. „Este vorba de o stare spastică grotescă", dureroasă. Criza dureroasă de tetanie poate apărea şi în orice altă hipocalcemie sau stări de hiperexcitabilitate neuromusculară de tip spasmofil.

Scanned with OKEN Scanner

Contextul clinic şi explorările funcţionale permit diagnosticul pozitiv şi diferenţial. Terapia calcică şi sedativele fac să dispară atât criza, cât şi fenomenele dureroase.

Hiperparatiroidiile pot fi primare (adenom, hiperplazie sau cancer), secundare (oricărei hipocalcemii cronice) sau terţiare (autonomizarea unei hiperparatiroidii secundare). Pot evolua ca entităţi distincte sau în cadrul neoplaziilor endocrine multiple (MEN).

Majoritatea cazurilor sunt nesimptomatice şi sunt diagnosticate prin screenig-urile sistematice biochimice de rutină (dozarea calciului).

În cazurile mai severe apare un tablou simptomatic caracteristic: dispepsie, dureri osoase (demineralizare), fracturi „patologice" cu deformări osoase (cu tot cortegiul lor simptomatic, inclusiv dureri), nefrocalcinoză, calcificări articulare şi la nivelul tendoanelor (cu dureri articulare), calcificări conjunctivale. Nefrolitiaza se poate manifesta prin dureri colicative caracteristice.

Aspectul clinic, bilanţul metabolic fosfo-calcic, dozarea parathormonului (PTH) şi explorările imagistice permit diagnosticul de hiperfuncţie, dar şi de cauză. Terapia (chirurgicală) face să dispară excesul de parathormon şi consecinţele sale, inclusiv cele algice.

23.5. Durerea în osteoporozele endocrine

Osteoporozele sunt afecţiuni sistemice ale scheletului caracterizate prin diminuarea masei osoase pe unitate de volum (scăderea densităţii minerale osoase – BMD) în raport cu valoarea normală pentru vârstă şi sex. Consecinţa este creşterea fragilităţii osoase şi a riscului de fractură.

Osteoporoza poate fi:

- primară:
  - juvenilă;
  - idiopatică a adultului;
  - presenilă – de postmenopauză (tip I);
  - senilă (tip II).
- secundară:
  - dezordini endocrine:
    - hiperparatiroidie;
    - hipercortizolism;
    - hipogonadism;
    - hipertiroidie;
    - hiperprolactinemie;
    - diabet zaharat;
    - acromegalie;
    - sarcină şi lactaţie;
  - dezordini hematopoietice;
  - dezordini ale ţesutului conjunctiv;
  - iatrogene;
  - imobilizare;
  - boli renale;
  - nutriţionale şi boli gastrointestinale;
  - diverse.

Frecvenţa osteoporozelor este extrem de mare. Să amintim doar câteva cifre cu privire la cea de menopauză. În timpul Imperiului Roman, speranţa de vârstă a femeii era de 23 de ani. În Evul Mediu, a ajuns la 33 de ani, la începutul secolului XX, la 49 de ani, iar în prezent, în jur de 80 de ani în ţările dezvoltate.

În România, speranţa de vârstă a femeii este de 73 de ani. În prezent trăiesc circa 35 de milioane de femei de peste 50 de ani în SUA, circa 8 milioane în Franţa, circa 4 milioane şi jumătate în România. În SUA, peste 5 milioane de persoane sunt osteoporotice. Incidenţa fracturilor de col femural la femeie creşte exponenţial după vârsta de 50 de ani, se dublează apoi la fiecare 10 ani şi afectează cam 25% dintre femei la 80 de ani. Incidenţa fracturilor vertebrale este similară. Incidenţa globală a fracturilor este de circa 50% spre vârsta de 80 de ani.

Tabloul clinic al osteoporozelor este dominat de fracturi, mai ales de cele vertebrale, deformarea coloanei, cu cifoză dorsală şi dureri acute. Durerea acută, apărută la eforturi minime, poate dura câteva săptămâni şi este urmată de o perioadă cu durere cronică, monotonă, stânjenitoare de luni şi ani. Tasarea vertebrală determină la început dureri dorso-lombare, iar ulterior dureri costale infero-anterioare. Alterarea configuraţiei corporale determină compresia organelor toraco-abdominale, însoţită de dispnee şi distres digestiv. Fracturile de col femural, cele de radius distal se adaugă morbidităţii date de fracturile vertebrale. Orice os osteoporotic se poate fractura. Durerilor generalizate li se adaugă dureri specifice, localizate în teritoriile respective. Mecanismul durerii osoase este în general insuficient elucidat. Periostul, în termeni de densitate a terminaţiilor nervoase libere, este printre cele mai sensibile ţesuturi ale organismului.

Două ipoteze pot fi discutate: în prima, durerea osoasă este atribuită deformărilor mecanice ale osului bolnav, iar în a doua, durerea rezultă ca un răspuns chimic local la stimuli anormali. Cele două ipoteze nu sunt exclusive mutual. Durerea osoasă de diverse etiologii poate fi mediată de mecanisme diferite (tabelul 4).

Tabelul 4. *Mecanismul durerii osoase*

Mecanismul durerii osoase
Stimulare mecanică: – distorsiune osoasă sau articulară prin afectare structurală directă sau indirectă; – compresie a nervilor sau a ţesuturilor moi; – stres mecanic pe osul afectat, de ex. prin colapsul vertebral.
Stimulare chimică: – factori chimici circulanţi, eliberaţi sau stimulaţi prin neoplazie, infecţie, inflamaţie.

În osteoporoza generalizată, simptomul durere nu apare decât într-un stadiu avansat al resorbţiei osoase. În multe cazuri, afecţiunea nu-i descoperită până când nu apar primele fracturi spontane. Simptomul principal este durerea (durerea osoasă este „folositoare", este semn diagnostic!). Durerea în osteoporoză este esenţial o rezultantă a creşterii resorbţiei osoase şi, în consecinţă, a fragilităţii osului, ducând la fracturi şi colaps ale corpului vertebral. Primele stadii ale bolii, când corpii vertebrali devin concavi, pot evolua fără durere. Când apare durerea, ea se datorează microfracturilor trabeculare, iar modificările musculo-ligamentare sunt datorate modificărilor de postură.

Fracturile vertebrale „în pană" de prăbuşire, ce apar în stadiul final al bolii, determină dureri dorsale acute şi severe, cu sau fără afectarea rădăcinilor nervoase în general ameliorate după câteva săptămâni de repaus la pat. Din păcate, imobilizarea exacerbează procesul osteoporotic. Circa 1% din osul trabecular poate fi pierdut într-o singură săptămână de repaus la pat.

Evaluarea clinică a osteoporozei presupune:

- Măsurarea densităţii osoase: DXA, QCT, SXA, SPA sau ultrasonografie.
- Explorări metabolice:
  - martori ai osteoformării (fosfataza alcalină, osteocalcina, peptidele procolagen);
  - martori ai osteodistrucţiei (hidroxiprolina, calciul urinar, piridolina şi deoxipiridinolina etc.);
  - biopsia osoasă;
  - radiografia şi scaner-ul osos.

Tratamentul presupune îndepărtarea cauzei (când este posibil !), alimentaţia şi suplimentarea calcică, exerciţiu, substituţia hormonală de menopauză (HRT) (estrogeni, tamoxifen, raloxifen), bifosfonaţi, calcitonină, fluor, parathormon, steroizi anabolici, thiazide, somatotrop (GH), somatomedine (IGF-1).

Se are deci în vedere întreruperea lizei osoase şi stimularea osteoformării.

Calcitonina şi durerea

Utilizarea calcitoninei în tratamentul osteoporozei merită un comentariu suplimentar ţinând cont atât de efectul său de blocare a osteolizei prin inhibarea acţiunii osteoclaştilor, cât şi de efectul său direct antialgic.

Calcitonina este larg distribuită în organism, inclusiv în sistemul nervos central (SNC) şi are un rol fiziologic complex, care încă nu este bine înţeles. Acţiunea sa esenţială este cea de reglator calcic, rol vital în metabolismul osos şi al altor sisteme. Este în plus implicată în reglarea funcţiilor exocrine gastrointestinale şi în secreţiile endocrine. Are acţiuni directe renale şi pe sistemul cardiovascular. Acţionează şi pe alţi electroliţi, pe lângă calciu, şi interacţionează cu diverşi hormoni. La nivelul SNC, calcitonina exercită un efect analgezic intrinsec, şi în plus poate juca un rol în neuromodulare. S-a sugerat că numitorul comun al variatelor acţiuni fiziologice ale calcitoninei poate fi modularea fluxului calcic prin membranele unui număr diferit de celule, explicând influenţa asupra variatelor sisteme corporale. S-a demonstrat existenţa de receptori pentru calcitonină în anumite zone ale creierului. Nivelul cel mai mare se găseşte la nivel hipotalamic. Distribuţia receptorilor în ariile cunoscute a fi implicate în transmisia şi recepţia durerii sugerează că calcitonina endogenă poate avea un rol analgezic şi/sau neuromodulator. Calcitoninele exogene pot juca acţiuni similare. Încă în urmă cu două decenii s-au notat efectele analgezice ale calcitoninei în clinica umană, în tratamentul durerii osoase (metastaze tumorale, boală Paget, osteoporoză), dar şi a durerii extraosoase. La doze de 50-400 UI/zi i.m. calcitonina face să dispară durerea. Şi în experimentul animal s-a demonstrat efectul analgetic al calcitoninei. Administrarea intracerebroventriculară a calcitoninei de somon face să dispară rapid durerea provocată prin electrostimulare a pulpei dentare la iepure. În contrast cu morfina, al cărei efect tinde să scadă cu repetarea dozei, efectul analgetic al calcitoninei se menţine la repetarea administrării.

Combinarea calcitoniei şi morfinei are efect aditiv, deşi, cum se ştie, substanţele acţionează pe receptori diferiţi.

Calcitonina exogenă traversează bariera hematoencefalică şi se acumulează lent în creier. Constatările experimentale şi clinice o demonstrează. Momentul începerii analgeziei depinde de locul administrării calcitoninei. Cu cât locul de administrare este mai periferic, cu atât dozele şi frecvenţa administrării sunt mai mari pentru atingerea şi menţinerea efectului analgetic. Analgezia se obţine cu o doză mai mică şi mai rapid prin administrare subarahnoidiană decât pe cale subcutanată. Efectul administrării prin spray nazal a calcitoninei de somon este mai rapid şi mai bun decât administrarea intramusculară în privinţa intensităţii durerii spontane la pacienţii cu fracturi vertebrale osteoporotice recente.

Calcitonina are efecte analgezice variate. S-a notat o acţiune analgezică directă, intrinsecă, la iepuri, şoareci, şobolani. Datele experimentale sugerează o acţiune centrală şi periferică a calcitoninei. Calcitonina creşte nivelul circulant al beta-endorfinelor, poate inhiba sinteza prostaglandinelor, poate modula fluxul calcic în membranele neuronale influenţând nocicepţia şi analgezia, modifică influenţa sistemului catecolaminaergic şi serotoninergic. Sunt necesare noi studii pentru clarificarea implicării sistemului catecolaminergic sau a celui serotoninergic asupra efectului antinociceptiv a calcitoninei. În concluzie, se poate spune că este cert

efectul analgezic central al calcitoninei, mecanismele obţinerii sale fiind încă discutate. Diversele acţiuni nu se exclud. Se pare că efectul analgezic al calcitoninei depinde tocmai de o combinare a diferiţilor factori individuali.

Tabelul 5

Mecanismele posibile privind efectul analgezic al calcitoninei
– efect pe fluxul calcic în membrană neuronală
– acţiuni neurotransmiţător-like pe receptori specifici centrali
– creşterea nivelului beta-endorfinelor
– inhibiţia sintezei prostaglandinelor

23.6. Durerea în patologia suprarenaliană

23.6.1. Boala Addison (insuficienţa corticosuprarenală primară)

Poate fi cauzată de suprarenalita autoimună (în circa 80% din cazuri), tuberculoză (în circa 18-19% din cazuri) şi foarte rar din alte cauze : hemoragie şi infarct suprarenal, SIDA, infecţii fungice, metastaze canceroase, sarcoidoză, hemocromatoză, iradiere, suprarenalectomie chirurgicală, medicamente (Ketoconazol, Metyrapone, Aminoglutetimid, Trilostan, Mitotan), deficite enzimatice.

Tabloul clinic în suferinţa cronică este caracterizat prin anorexie progresivă, pierdere în greutate, hiperpigmentare, hipotensiune, dureri abdominale şi uneori lombare. Se notează de asemenea dureri musculo-articulare.

Decompensarea acută (criza addisoniană) se manifestă prin greţuri, vărsături, deshidratare, dureri intense abdominale care pot mima aspectul unui abdomen acut, astenie marcată, confuzie, febră şi, în final, comă.

23.6.2. Hemoragia suprarenală acută (sindromul Waterhouse-Friderichsen)

Apare de obicei în cursul unei septicemii meningococice şi se manifestă prin semne generale (hipotensiune, febră, greţuri şi vărsături, confuzie, dezorientare, cianoză şi lividitate) şi locale (durere abdominală, pe flancuri şi dorsală, distensie abdominală, rigiditate abdominală, durere toracică etc.).

Anamneza, examenul clinic, explorările umorale (ionogramă, glicemie) şi hormonale permit diagnosticul. Tratamentul reprezintă o mare urgenţă medicală şi presupune administrarea de cortizol (hidrocortizon fosfat sau hemisuccinat) 100 mg i.v. din 6 în 6 ore, reechilibrare hidroelectrolitică (ser clorurat şi glucozat), tratamentul cauzal al factorilor precipitanţi (antibioterapie etc.). După depăşirea momentului acut se continuă substituţia glucocorticoidă (cortizol) şi mineralăcorticoidă (9 alfa fluorohidrocortizon).

23.6.3. Sindroamele adrenogenitale

Pot prezenta în tabloul lor simptomatic elementul durere. În deficitul de 21 hidroxilază complet (tipul II), cu pierdere de sare, decompensarea acută poate îmbrăca tabloul deja descris la boala Addison.

În deficitul de 11 hidroxilază (tipul III) şi în deficitul de 17 hidroxilază (tipul V) bolnavul prezintă hipertensiune arterială. Cefaleea poate fi unul dintre simptomele prin care se manifestă boala.

Tabloul clinic şi cel hormonal permit diagnosticul. Tratamentul cortizonic va restabili echilibrul hormonal şi va amenda simptomatologia clinică.

23.6.4. Boala Cushing

În boala (sindromul) Cushing (hipercortizolism), durerea poate îmbrăca aspectul cefaleei ca semn al hipertensiunii arteriale sau (mai rar) a sindromului tumoral hipofizar, al suferinţei osoase difuze (durere dată de osteoporoza hipercortizonică). Foarte rar bolnavul cu hipercortizolism poate face litiază renală care se poate manifesta clinic prin dureri colicative.

23.6.5. Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)

Se caracterizează prin hipertensiune arterială (în jur de 0,5% dintre hipertensiuni) asociată cu hiperkaliemie, sindrom muscular şi reno-urinar secundar dezordinilor electrolitice.

Ca în orice hipertensiune arterială, cefaleea poate fi un semn clinic prezent.

23.7. Patologia medulosuprarenală

Feocromocitomul (tumoră cromafină) este cauza a 0,1-0,5% dintre hipertensiuni. Tumora poate fi situată în medulosuprarenală (cel mai adesea) sau paraganglionar, poate fi benignă (cel mai adesea) sau malignă, poate fi unilaterală (cel mai des) sau bilaterală, poate fi sporadică (cel mai des) sau familială, în care caz se poate asocia cu alte tumori aparţinând sistemului APUD (MEN2A şi MEN2B).

Tabloul clinic asociază în 90% din cazuri hipertensiune+cefalee+tahicardie+transpiraţii, ceea ce facilitează orientarea diagnostică. Printre manifestările clinice se pot nota angina pectorală şi infarctul de miocard (cu dureri toracice caracteristice), unele semne gastrointestinale (printre care greţuri, vărsături şi dureri abdominale). Dozarea catecolaminelor, testele dinamice de stimulare sau blocare şi examenele imagistice permit diagnosticul.

Tratamentul medicamentos (alfablocante, betablocante, inhibitorii secreţiei de catecolamine) şi mai ales cel chirurgical permit vindecarea bolnavului.

23.8. Durerea în patologia endocrină gonadică

23.8.1. Durerea în patologia ovariană

În patologia endocrină a gonadei feminine, sindromul premenstrual şi dismenoreea sunt extrem de frecvente.

23.8.1.1. Sindromul premenstrual

Este un complex de semne şi simptome (peste 100!) ce apar în faza luteală a ciclului la femeile cu ovulaţii. A fost descris ca tablou clinic în 1931 de americanul R.T. Franc.

Denumirea de „sindrom premenstrual" i-au dat-o Dalton şi Greene (1953). Tabloul simptomatic cuprinde astenie, iritabilitate, anxietate, depresie, labilitate emoţională, insomnie, creşterea apetitului, incapacitate de muncă. Semnele fizice pot include edemaţiere, senzaţie de tensiune (uneori dureroasă) mamară, cefalee. Tensiunea pelvină şi cea mamară pot avea o intensitate dureroasă cu hiperestezie cutanată, făcând dificil de suportat chiar îmbrăcămintea mai strânsă.

Studii epidemiologice arată că 5-10% dintre femeile de vârstă reproductivă au manifestări moderate sau severe, iar la 20-40% tabloul clinic este discret.

Implicaţiile familiale, şcolare, profesionale sunt importante.

Explicaţia tulburărilor rezidă în dezechilibrele hormonale asociate unor factori psihologici şi de mediu. Lista teoriilor patogenice este impresionantă: peste 10!

Tratamentul face apel la modificarea stilului de viaţă, reducerea consumului de cafea şi alcool, restricţie sodată, administrarea de spironolactonă, antiinflamatoare nesteroidiene. Danazolul, tamoxifenul, bromocriptina reduc durerea mamară. Sunt utile şi anxioliticele. Când simptomele sunt severe şi durează mai mult de o săptămână, se poate recurge la suprimarea ovulaţiei (danazol, analogi de LH-RH, medroxiprogesteron, estrogeni). Uneori se ajunge chiar la indicaţia de ovarectomie.

23.8.1.2. Dismenoreea

Defineşte menstruaţia dureroasă. Statisticile indică cifre impresionante. Cam 50% dintre femei prezintă dismenoree. Clasic, se clasifică în:

- primară (fără o anomalie anatomică pelvină);
- secundară (consecinţă a unei anomalii organice).

Simptomul major este durerea pelvină continuă sau colicativă ce poate începe înainte de debutul fluxului menstrual şi durează pe parcursul întregii menstre.

Durerea poate fi însoţită de greţuri, vărsături, cefalee, anxietate, astenie, diaree, senzaţie de balonare abdominală.

Dismenoreea primară este caracteristică perioadei pubertare, cu apariţie de la 6 la 12 luni după menarhă. Survine de obicei pe cicluri anovulatorii şi neregulate şi încetează după regularizarea acestora.

Durerea este colicativă şi pare a fi legată de contracţiile uterine produse de prostaglandinele eliberate în timpul distrucţiei endometriale.

Uneori durerea este severă şi poate iradia din regiunea pelvină în regiunea lombară şi spre coapse.

Tratamentul cu aspirină este eficace în formele medii. Când durerea este severă, se va recurge la antiinflamatoare nonsteroidiene. Supresia ovulaţiei cu compuşi contraceptivi orali este de asemenea un tratament eficace.

Dismenoreea secundară se întâlneşte în afecţiuni ale vaginului, colului, uterului (endometrioză, fibromatoză etc.), trompelor, ovarului (chisturi, tumori), peritoneului. Diagnosticul şi tratamentul cauzal (mai ales) sunt de domeniul ginecologiei.

23.8.1.3. Sindromul de hiperstimulare ovariană

Poate surveni la o femeie tratată cu gonadotropi sau Clomifen pentru sterilitate (inducerea ovulaţiei). Se notează un sindrom dureros abdomino-pelvin acut, cu „apărare" joasă, hipogastrică, balonare abdominală, tumefacţie anexială bilaterală dureroasă. Poate apărea

ascită şi hidrotorax. Pot apărea, rar, modificări tromboembolice grave. Pentru a preveni acest sindrom grav, tratamentul de inducere a ovulaţiei trebuie să fie foarte bine monitorizat clinic, hormonal şi ecografic.

Tratamentul constă în reducerea aportului de Na şi lichide, repaus la pat, pungă de gheaţă hipogastrică, antalgice, corecţia tulburărilor metabolice.

23.8.1.4. Boala polichistică ovariană

O entitate complexă care afectează 5-10% dintre femei este principala cauză de infertilitate endocrină.

Boala asociază infertilitate, hirsutism, spaniomenoree, amenoree sau hemoragii „funcţionale", dismenoree, dureri pelvine, adeseori laterale, permanente sau cu recrudescenţă inter- şi premenstruală etc.

Tabloul clinic şi cel hormonal şi ecografic permit diagnosticul. Tratamentul constă în regim alimentar hipocaloric, antiandrogeni, inductori de ovulaţie.

23.8.1.5. Dispareunia şi vaginismul

Deşi nu întotdeauna legată direct de o disfuncţie ovariană, durerea provocată prin raporturile sexuale merită câteva comentarii.

Dispareunia defineşte raporturile sexuale dureroase. O treime dintre femeile ce se consultă pentru tulburări sexuale prezintă acest simptom extrem de neplăcut pentru pacientă şi, de asemenea, pentru partener. Dispareuniile pot fi „de penetraţie" (vulvă strâmtă, sutură perineală prea strânsă), „de prezenţă" (vaginite), „profunde" (retroversie uterină, distrofie ovariană tip PCOS, endometrioză). Dispareuniile pot fi primare sau secundare.

Examenul clinic endocrin şi genital, anamneza, examenul psihiatric şi psihologic vor orienta conduita terapeutică.

Vaginismul reprezintă o contractură dureroasă a muşchilor perivulvari şi ridicători, împiedicând contactul sexual. Până şi examenul clinic vaginal poate fi imposibil şi se poate face doar după o pregătire psihică prealabilă adecvată. Originea necazurilor se poate găsi în copilărie sau în adolescenţă : teama de deflorare, de agresiune, viol.

Vaginismul poate apărea şi secundar unor leziuni locale inflamatorii, constricţii.

Psihoterapia, anxioliticele, îndepărtarea suferinţelor locale reprezintă modalităţile terapeutice.

23.8.2. Durerea în patologia testiculară

În patologia endocrină a gonadei masculine durerea este un simptom rar.

Există câteva situaţii unde aceasta este prezentă.

23.8.2.1. Ginecomastia dureroasă

Hiperplazia netumorală a ţesutului mamar, ginecomastia este „fiziologică" la pubertate şi în senescenţă sau secundară unui exces estrogenic de diverse cauze, uneori tumorale.

Ginecomastia este uneori dureroasă, sub forma unei senzaţii de tensiune. Durerea poate fi spontană sau provocată de frecarea de îmbrăcăminte sau la presiune. Tratamentul cauzal şi antiestrogenii (tamoxifen) sunt opţiunile logice.

Scanned with OKEN Scanner

23.8.2.2. Orhidinia

Sensibilitatea testiculară fiziologică este bine cunoscută, în special faţă de şocuri.

Durerea testiculară adevărată poate fi esenţială, aparent fără o cauză decelabilă sau secundară unei orhite, torsiunii cordonului spermatic, a unei iritaţii pielo-ureterale. Durerea poate iradia în lungul canalului deferent şi epididimului, survenind la un abstinent în stare de retenţie spermatică („colica logodnicilor"). Durerea în orhita acută infecţioasă poate fi extrem de intensă, spontană sau provocată prin palpare. Poate iradia în lungul cordonului spermatic către partea inferioară a abdomenului sau chiar până la unghiul costo-vertebral.

Varicocelul poate determina o durere surdă testiculară, agravată de efort. Testiculul poate fi de asemenea sediul unor dureri iradiate de la o hernie inghinală sau de la un calcul ureteral superior.

Torsiunea cordonului spermatic sau torsiunea spontană a apendicelui testiculului şi epididimului provoacă o reacţie inflamatorie urmată de necroză ischemică şi atrofie. Detorsiunea manuală (uneori posibilă) sau chirurgicală (de urgenţă) permit vindecarea.

Bibliografie selectivă

1. * * * – „La douleur chez l'enfant", *Annales Nestle*, 1999, 57 (1).
2. Bacchus, H. – *Metabolic and Endocrine Emergencies. Recognition and Management*, 2nd ed., University Park Press, Baltimore, 1984.
3. Becker, L.K. – *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 2nd ed., L.B. Lippincott Company, 1995.
4. Bleicher, M.A., Basle, M.D. – *Bone pain. The place of Miacalcic*, Sandoz Pharma Ltd., 1995.
5. Cioltei, Anca – *Sterilitatea la femeie. Fiziopatologii. Diagnostic. Tratament*, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1979.
6. Dumitrache, C. – *Endocrinologie. Mică Enciclopedie*, Editura Naţional, 1998.
7. Epstein, O., Perkin, G.D., De Bono, D.P., Cookson, J. – *Clinical Examination*, Mosby, 1992.
8. Greenspan, F.S., Baxter, J.D. – *Basic and Clinical Endocrinology*, 4th ed., 5th ed., Appleton and Lange, 1994, 1997.
9. Grossman, A. – *Clinical Endocrinology*, Blackwell Science, 2nd ed., Bodmin-Cornwall, 1998.
10. Hazard, J., Perlemuter, L. – *Endocrinologie*, Masson, Paris, Milano, Barcelona, Mexico, 1990.
11. Leclere, J., Orgiazzi, J., Rousset, B., Schlienger, J.L. – *La thyroide*, Expansion Scientifique Française, 1992.
12. Lhermitte, F., Auquier, L., Lechat, P. – *Dictionnaire de la douleur*, Roussel, Paris, 1974.
13. Orgiazzi, J., Lambert, S., Ducottet, X. – „Orbitophaties Thyroidiennes un Nouveau Regard", *Rev. Franc. Encrinol. Clin.*, 1999, 40 (3-4-5), pp. 239-252.
14. Simenschy, Th. – *Un dicţionar al înţelepciunii. Cugetări antice şi moderne*, ediţia a II-a, îngrijită de Cicerone Poghirc, Junimea, Iaşi, 1979.
15. Speroff, Leon, Glass Robert, H., Kase Nathan, G. – *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Williams & Wilkins, 5th ed., Baltimore, 1994.
16. Wise Peter, H. – *Endocrinology*, Churchill Livingstone, Hong Kong, 1986.
17. Zbranca, E. (sub redacţia) – *Endocrinologie. Ghid practic de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*, Polirom, Iaşi, 1999.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 24

CEFALEEA ŞI ALGIILE FACIALE

Felicia Ştefanache, D. Cuciureanu,
Carmen Badiu, Diana Hodorog

24.1. Date generale, clasificare

Durerile extremităţii cefalice se înscriu printre cele mai frecvente stări dureroase şi reprezintă unul din primele motive de consultaţie la medicul de medicină generală, neurolog şi neurochirurg.

Sub aspect semantic, termenul „cefalee" cuprinde toate durerile continui sau nevralgice localizate la cap, dar, în practică, aplicarea sa este limitată la disconfortul din regiunea cutiei craniene, algiile faciale fiind tratate separat.

Cefaleea şi algiile faciale trebuie evaluate în funcţie de structurile susceptibile de a fi surse de durere şi mecanismele implicate în producerea acestora.

Surse de durere pot fi unele structuri extracraniene sau intracraniene.

Structurile extracraniene: tegumentele craniului şi feţei, muşchii, periostul şi arterele extracraniene, organele anexe (ochi, ureche, nas, sinusuri, dinţi) şi rahisul cervical superior.

Structurile intracraniene includ: porţiuni din dura mater de la baza craniului, sinusurile venoase craniene şi venele tributare, arterele poligonului Willis, arterele meningee şi nervii cranieni senzitivi (V, IX, X).

Stimularea structurilor enumerate situate în fosa cerebrală anterioară şi mijlocie, precum şi a celor din teritoriul extracranian cum ar fi: sinusurile frontale, cavităţile orbitare, articulaţiile temporo-mandibulare, arterele temporale superficiale, vor provoca o durere proiectată, în suprafaţă, în jumătatea anterioară a craniului (calea aferentă a acestor dureri este nervul V).

Stimularea structurilor sensibile din fosa posterioară provoacă o durere proiectată în jumătatea posterioară a craniului, predominant în regiunea occipitală. Căile aferente sunt nervii IX, X şi primele trei rădăcini cervicale. În acelaşi teritoriu se proiectează şi durerea rezultată din afectarea primelor articulaţii vertebrale, a muşchilor cervicali, urechea medie şi mastoidă, artera occipitală şi vertebrală.

Mecanismele puse în joc în producerea durerilor „spontane" ale extremităţii cefalice sunt diverse şi deseori intricate:

- Dilataţia sau tracţiunea arterelor extra-/intracraniene (migrenă, cefaleea din boala Horton, ingestia de alcool, stările febrile, hta, algiile vasculare ale feţei, cefaleea de tuse sau de efort, activitatea sexuală);
- Tracţiunea sau deplasarea, inflamaţia sinusurilor venoase craniene sau a venelor mari tributare acestora (tumori, cefalee de efort, tromboflebite cerebrale);

- Inflamaţia, compresiunea sau tracţiuni ale structurilor nervoase senzitive: nervii V, IX, X (nevralgia de trigemen, glosofaringian, cefaleea „specialiştilor");
- Contracţii susţinute ale muşchilor cranieni sau cervicali (cefaleea de „tensiune");
- Iritaţia meningeală – dilatarea sau inflamaţia vaselor meningiene (infecţii, hemoragie, traumatism);
- Perturbări ale unor neuromediatori – serotonină, chinine plasmatice etc. (migrenă, cefaleea din iritaţia meningeală);
- Percepţii anormale de origine corticală (cefaleea de origine psihogenă, în afara cefaleei de „tensiune");
- Durerea „referită" (durere resimţită la distanţă de locul de producere).

Orienterea diagnostică în faţa unei cefaleei este posibilă printr-o analiză semiologică complexă a acesteia şi un examen clinic şi paraclinic ţintit.

Interogatoriul trebuie să vizeze precizarea:

- Antecedentelor personale (traumatisme craniene, prize de medicamente) şi heredo-colaterale semnificative (migrenă, epilepsie, afecţiuni psihice...);
- Caracterele evolutive ale durerii (modul de debut, durata, variaţia în timp);
- Sediul;
- Severitatea (evaluată prin gradul de incapacitate cauzat sau de perturbarea somnului);
- Factorii care agravează sau ameliorează durerea;
- Semne funcţionale eventual asociate (greţuri, vărsături, alterarea stării generale, tulburări vizuale, tulburări ale funcţiilor superioare, deficit neurologic focal);

Examenul clinic trebuie să cuprindă totdeauna:

- Măsurarea TA;
- Ascultarea arterelor cervico-cerebrale şi a craniului;
- Examinarea şi palparea arterelor temporale;
- Examenul FO (edem papilar, starea vaselor, hemoragii retiniene...);
- Cercetarea semnelor de iritaţie meningiană;
- Examenul neurologic complet pentru evidenţierea eventual a unui deficit focal.

Examenele complementare vor fi recomandate în raport cu etiologia, care la rândul ei va fi ghidată de:

- Modul de instalare.
- Profilul evolutiv, continuu sau paroxistic.
- Schematic, putem vorbi de cefalee acute şi cronice.

Cefaleea acută se poate instala brutal sau progresiv.

- *Brutal*,

asociată cu:

- vărsături
  obnubilare
- redoare de ceafă

→ CT
  LCR ↗ hemoragic → HSA
      ↘ purulent → meningită purulentă

- semne neurologice de focar
  tulburări de conştienţă
  epilepsie

→ CT → infarct cerebral,
       → hemoragie cerebrală

Scanned with OKEN Scanner

– cervicalgii sdr. Claude-Bernard Horner atingeri de IX, XII, V acufene	→ EcoDoppler RMN	→ disecţie de arteră carotidă sau vertebrală
– valori foarte mari ale TA crize comiţiale tulburări vizuale	→ CT FO	→ encefalopatie hipertensivă
– antecedente de migrenă tulburări vizuale (scotoame) tulburări digestive examen clinic normal	→ migrenă	

- *Progresiv*,
  asociat cu:

– semne neurologice focale şi/sau epilepsie	→ CT →	tumori benigne/maligne hematom subdural encefalite abces cerebral
– semne meningiene febră	→ ex. FO	→ meningită LCR
– cefalee temporală alterarea stării generale vârsta peste 60 ani artere temporale indurate, nepulsatile, dureroase la palpare	→ VSH biopsie de arteră temporală	→ boală Horton

Cefaleea cronică poate îmbrăca aspect continuu sau paroxistic.

- *Cefaleea cronică continuă* poate releva o afectare cefalică sau sistemică sau poate fi de origine psihică (cea mai frecventă);
  asociată cu:

– semne neurologice de focar şi/sau epilepsie	→ EEG CT	→ tumori cerebrale
– după un traumatism cranian fără sechele neurologice	→ sd. posttraumatic	
– semne de suferinţă a unor sisteme şi aparate	→ anemie poliglobulie insuficienţă respiratorie cu hipercapnie intoxicaţie cronică cu CO intoxicaţie cronică cu medicamente etc.	
– tulburări de vedere dureri sinusale	→ cefaleea „specialiştilor” (cu punct de plecare otic, sinusal, ocular etc.)	

Scanned with OKEN Scanner

– dureri la presiunea muşchilor gâtului care pot fi contractaţi, anxietate, depresie, localizare cervico-occipitală a durerii	→ cefalee zisă „de tensiune”	

• *Cefaleea cronică paroxistică*, asociată cu:

– sufluri craniene epilepsie	→ CT arteriografie	malformaţie vasculară fistulă carotido-cavernoasă, tumori intraventriculare, meningioame
– dureri retroorbitare strict unilaterale lăcrimare, hiperemie conjunctivală rinoree, edem palpebral, sudaţia hemifeţei, sdr. Claude-Bernard Horner	→	algii vasculare ale feţei
– hta paroxistică, palpitaţii, transpiraţii, greţuri, tremor, paloare, tumefierea paroxistică a tiroidei	→	AVM feocromocitom CT abdominal
– tulburări vizuale, greţuri, vărsături, caracter pulsatil, antecedente eredocolaterale de migrenă	→	migrenă
– circumstanţe particulare de apariţie: efort fizic, coit, tuse	→	cefalee benignă prin hipertensiune venoasă la nivelul sinusurilor craniene

Numeroase clasificări ale cefaleelor şi algiilor faciale au fost propuse de-a lungul timpului şi, dacă la acestea se adaugă şi diferitele apelative utilizate pentru aceeaşi entitate se înţelege dificultatea cu care se întâlneşte medicul practician în diagnosticul şi tratamentul unor asemenea stări dureroase.

Utilizarea de către toţi specialiştii a aceleiaşi clasificări, a aceloraşi apelative se impune aşadar. International Headache Society propune astfel în 1988 următoarea clasificare şi stabileşte principalele criterii de diagnostic proprii fiecărei entităţi nosologice:

1. migrena
2. cefaleea zisă „de tensiune”
3. algii vasculare ale feţei (*cluster headache*) şi hemicranii paroxistice cronice
4. cefalee diverse nonlezionale
5. cefalee asociate unui traumatism cranian
6. cefalee asociate afecţiunilor vasculare
7. cefalee asociate unor perturbări intracraniene nonvasculare
8. cefalee toxice, iatrogene sau de sevraj
9. cefalee asociate infecţiilor noncefalice
10. cefalee asociate perturbărilor metabolice
11. cefalee sau algii faciale asociate perturbărilor craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, dinţilor, gurii sau altor structuri faciale sau craniene
12. nevralgiile craniene, dureri mononevritice şi dureri de deaferentare
13. cefalee inclasificabile

Scanned with OKEN Scanner

24.2. Migrena

Definiţie: *„cefalee cu caracter familial, periodică, cu topografie frecvent unilaterală, pulsatilă, care debutează în copilărie, adolescenţă sau la adultul tânăr, diminuând ca frecvenţă o dată cu înaintarea în vârstă, asociată cu fenomene oculare şi disautonomice”* (Adams, 1997).

Descrisă ca *cefalee unilaterală, periodică, însoţită de manifestări digestive şi oculare*, migrena apare în literatura medicală începând cu şcolile medicale din Cos şi din Capadocia, continuând cu Hipocrate, Galien, Avicena. Dacă Evul Mediu nu a adus date suplimentare în aprofundarea cunoştinţelor despre migrenă, secolul al XIX-lea a marcat un progres în acest domeniu prin studiile clasicilor medicinei moderne (Bouillard, Trousseau, Charcot). În secolul nostru, cercetări din diferite domenii (genetică, enzimologie, imunopatologie) au conferit noi dimensiuni înţelegerii proceselor fiziopatogenice din migrenă, cu implicaţii imediate în diagnosticul şi terapia bolii. Cu toate acestea, rămân în continuare o multitudine de necunoscute ce vor fi probabil elucidate de generaţiile viitoare. Termenul „migrenă” derivă din termenul francez „migraine”, apărut în secolul al XVIII-lea din prelucrarea vechii denumiri date de Galien: „hemicrania” („hemigranea”).

Reprezentând aproximativ 10% din totalul cefaleelor, migrena se întâlneşte în populaţia generală cu o frecvenţă cuprinsă între 4 şi 6% la bărbaţi şi între 13 şi 17% la femei (Stewart *et al.*, 1994).

24.2.1. Clasificare. Simptomatologie clinică

În clasificarea Societăţii Internaţionale pentru studiul Cefaleei, migrenei i se recunosc următoarele forme:

1. Migrena fără aură
2. Migrena cu aură
   Migrena cu aură tipică
   Migrena cu aură prelungită
   Migrena hemiplegică familială
   Migrena bazilară
   Migrena cu aură migrenoasă fără cefalalgie
   Migrena cu aură bruscă
3. Migrena oftalmoplegică
4. Migrena retiniană
5. Complicaţii ale migrenei
6. Boală migrenoasă
7. Sindroame cefalalgice periodice ale copilăriei.

24.2.1.1. Migrena fără aură

Termeni sinonimi: *migrena comună, hemicrania simplă.* Această formă reprezintă aproximativ 80% dintre migrene (Stewart *et al.*, 1994).

Scanned with OKEN Scanner

Clinic:

- cefalee (fără cauză organică demonstrabilă),
- instalare bruscă,
- topografie frecvent unilaterală, fronto-parietală, profundă,
- continuă cu exacerbări paroxistice pulsatile,
- însoţită de fotofobie, greţuri, vărsături,
- durată de 4-72 de ore,
- se termină in lisis, după 12-36 de ore, frecvent după un somn profund,
- evoluţie recurentă şi relativ stereotipă,
- condiţiile declanşante: stres, emoţii, menstruaţie, alcool, ciocolată, căldură, zgomot, privare de somn, efort fizic,
- semne prodromale (irascibilitate/euforie, astenie, anorexie, tulburări de tranzit, congestie conjunctivală sau nazală),
- criza se mai poate însoţi de stări de anxietate, obnubilare, necesitatea izolării într-o cameră liniştită şi întunecoasă,
- profilul evolutiv al acestei forme de migrenă poate fi doar aproximat: debut la pubertate, agravare în timpul vieţii active şi atenuare progresivă în jurul menopauzei (de Lignieres, 1990).

24.2.1.2. Migrena cu aură

Termeni sinonimi: *migrenă clasică* (oftalmică, hemiplegică, acompaniată), întâlnită cu o frecvenţă mai mică decât forma precedentă, aproximativ la 28% dintre migrenoşi (ce pot dezvolta alternativ şi crize fără aură).

Clinic:

- criză cefalalgică ce îndeplineşte condiţiile enunţate anterior,
- asociată cu o simptomatologie neurologică focală premergătoare, instalată progresiv „în pată de ulei" într-un interval mai mare de 4 minute, având o durată maximă de o oră, total reversibilă (Adams, 1997),
- dacă există o afecţiune organică, aceasta nu trebuie să aibă o relaţie temporală cu episodul cefalalgic,
- simptomatologia neurologică asociată recunoaşte o gamă largă, definind subtipurile acestei forme:

Migrena cu aură tipică (oftalmică, hemiparetică, hemiparestezică, afazică, *acompaniată*)
Aura respectă criteriile enunţate anterior şi poate îmbrăca aspecte de:

- scotoame scintilante, extensive,
- tulburări de hemicâmp vizual homolaterale,
- deficit motor al membrelor, unilateral,
- parestezii într-un hemicorp,
- tulburări de limbaj de tip afazic sau disfazic.

Migrena cu aură prelungită (hemiplegică, *complicată*)
Definiţie: persistenţa simptomatologiei neurologice a aurei mai mult de 60 de minute, dar nu mai mult de 7 zile. Hemiplegia reprezintă tipul de aură cel mai frecvent întâlnit în această formă.

Migrena hemiplegică familială

Formă clinică rar întâlnită, se caracterizează prin prezenţa unei aure de tip hemiparetic ce este relevată şi la unele rude de gradul I ale pacientului.

Migrena bazilară

Definiţie: formă de migrenă cu aură, determinată de suferinţa trunchiului cerebral şi a lobului occipital, întâlnită frecvent la adultul tânăr (Bickerstoff, 1961, citat de Olesen).

Clinic, simptomatologia neurologică îmbracă aspecte variate:

- scotom scintilant cu distribuţie hemianopsică,
- scăderea acuităţii vizuale bilateral ± halucinaţii vizuale elementare,
- ataxie,
- diplopie,
- hipoacuzie/acufene, vertijuri (Hyung, 2000),
- pareze/parestezii bilaterale,
- tulburări de comportament (apatie, akinezie), tulburări ale ritmului somn – veghe, scurte pierderi de conştienţă (Swartz, 2000),
- cefaleea cu localizare frecvent posterioară este intensă, greu de suportat,
- lipsită de fenomene prodromale,
- debutul ei se corelează frecvent cu modificările endocrine fiziologice.

Migrena cu aură migrenoasă fără cefalalgie (echivalenţe migrenoase)

Încă nerecunoscută ca entitate clinică în unanimitate, această formă apare la persoane înaintate în vârstă, cu un vechi istoric de migrenă cu aură, la care în evoluţie faza cefalalgică poate dispare, simptomatologia neurologică constatată ridicând dificile probleme de diagnostic diferenţial.

Migrena cu aură bruscă

Definiţie: cefalee migrenoasă cu aură brusc instalată (< 4 minute).

Clinic:

- durată de 4-24 de ore,
- greu de diferenţiat la debut de atacurile ischemice tranzitorii sau constituite,
- necesită investigaţii paraclinice complementare.

24.2.1.3. Migrena oftalmoplegică

Definiţie: migrenă fără aură care după o perioadă de evoluţie se complică prin apariţia oftalmoplegiei (Charcot, 1890). Reprezintă o entitate clinică recunoscută, dar rar întâlnită în practica curentă. Debutul afecţiunii se situează frecvent în copilărie. Frecvenţa crizelor este relativ rară, durata intervalelor intercritice fiind lungă şi inegală.

Clinic:

- debutul cefaleei este brusc, fără prodroame,
- localizare retroorbitară stereotipă,
- violentă, dispărând la 30-60-120 de minute de la debut,
- după dispariţia cefaleei apar paraliziile de nervi oculo-motori (frecvent parţiale, extrinseci) exprimate prin ptoză palpebrală, strabism, diplopie cu topografie ipsilaterală cefaleei,
- durata oftalmoplegiei este variabilă de la câteva zile, putând depăşi o săptămână, iniţial mai redusă, cu tendinţă la permanentizare după repetarea crizelor.

24.2.1.4. *Migrena retiniană*

Definiţie: apariţia de scotoame sau cecitate monoculară, determinate de fenomene ischemice la nivelul retinei, vascularizaţiei ciliare sau al nervului optic, urmate de o criză cefalalgică migrenoasă având durată mai mică de 1 oră.

Clinic:

- apariţia de scotoame sau cecitate monoculară,
- urmate de o criză cefalalgică migrenoasă, având durată mai mică de 1 oră.

Paraclinic:

- examenul fundului de ochi poate pune în evidenţă edem papilar, hemoragii peripapilare/retiniene,
- în unele cazuri se poate constata un deficit vizual rezidual.

24.2.1.5. *Complicaţii ale migrenei*

Starea de rău migrenos

Definiţie: crize migrenoase cu frecvenţă progresiv crescândă, ajungând zilnice sau crize cu o durată depăşind 72 de ore, cu un interval liber de < de 4 ore. Mecanismul de bază al migrenei fiind incomplet cunoscut, singura presupunere validă rămâne doar posibilitatea intensificării mecanismului de bază al acesteia. Au fost luate în discuţie posibilităţile asocierii migrenei cu cefaleea de tensiune şi depresia anxioasă (*cefalee cu pattern complex*) sau existenţa unei intoxicaţii medicamentoase cu preparate antimigrenoase (Adams, 1997).

Infarctul migrenos (migrena complicată)

Simptomatologia neurologică a aurei nu este întotdeauna complet reversibilă, persistenţa acesteia peste 7 zile sau identificarea neuro-imagistică a unui infarct cerebral răspunzător de simptomatologie defineşte această identitate ce suscită încă discuţii şi interes în lumea ştiinţifică medicală. Încă din 1881, Charcot şi Frère remarcă persistenţa unor tulburări de limbaj şi a unui deficit motor la unele paciente migrenoase. Relaţia biunivocă dintre infarctul cerebral şi migrenă a suscitat şi suscită încă dispute. Existenţa migrenei pare a mări de două ori riscul de infarct cerebral (Buring, citat de Iglesias *et al.*), prevalenţa migrenei cu aură fiind semnificativ crescută la pacienţii care au prezentat un AVC ischemic (13%) faţă de martori (5%) după studiile lui Henrich şi Horwitz (citaţi de Iglesias *et al.*). Cauzele incriminate în determinismul infarctului cerebral asociat migrenei sunt numeroase, dar în majoritatea cazurilor nu îl pot explica în întregime:

- agregarea plachetară,
- spasmul arterial prelungit,
- edemul pereţilor vasculari,
- modificările coagulabilităţii,
- „arteriopatia cronică a migrenoşilor",
- disecţia arterială prin vasospasme repetate şi prelungite.

Cu toate acestea, majoritatea autorilor sunt de acord că în stadiul actual al cunoştinţelor medicale, diagnosticul de infarct migrenos rămâne unul de excludere (Milhaud, 2001; Rahimtoola, 2001).

Boală migrenoasă

Îndeplinind doar parţial criteriile migrenei şi diferenţiindu-se de cefaleea de tensiune, această noţiune se situează într-o zonă nosologică imprecis delimitată.

Migrena la copil

Noţiune mai puţin cunoscută sau ignorată, migrena copilului se constituie într-unul din principalele motive ale consultaţiilor medicale pediatrice. Frecvenţa sa nu poate fi apreciată corect, dar pare a se situa între 3 şi 10% din totalul cefaleelor în a doua copilărie şi între 10 şi 20% din cefaleele adolescentului (Pinsard, 1991). 43% dintre adulţii migrenoşi declară debutul crizelor în perioada copilăriei.

Factorii declanşatori sunt similari cu ai adultului, adăugându-se stresul şcolar, deloc de neglijat în unele situaţii.

Clinic:

- antecedente familiale de migrenă,
- prodroame vizuale,
- cefalee pulsatilă (50%), unilaterală (33%),
- dureri abdominale, greţuri,
- sedare prin somn (caracteristic),
- durată: 10 minute – 2 zile, cu o medie 1-2 ore (45%).

Ca forme clinice putem întâlni migrena cu sau fără aură şi migrena acompaniată (hemiplegică 5-10%, bazilară 2-3%, oftalmoplegică – excepţională la copil). Au fost raportate cazuri sporadice de asociere a migrenei cu somnambulismul.

24.2.1.6. Sindroame cefalalgice periodice ale copilăriei (echivalenţe migrenoase)

Vertijul paroxistic benign al copilăriei

Constă în scurte crize vertiginoase apărute la copil în plină stare de sănătate, în mod sporadic, asociind sau nu nistagmus, urmate de o cefalee cu caracter migrenos. Examenul neurologic obiectiv şi EEG sunt normale.

Hemiplegia alternantă a copilului

Noţiune încă disputată, constând în episoade de hemiplegie, uneori alternantă, însoţite de alte fenomene paroxistice (spasme tonice, posturi distonice, mişcări coreo-atetozice), hemiplegia alternantă a copilului este considerată de unii autori expresia unui defect genetic situat pe cromozomul 19 (Joutel *et al.*, 1994, citaţi de Iglesias) sau a unei afecţiuni vasculare (datorită decelării de anticorpi antifosfolipidici).

Migrena catamenială

Definiţie: cefalee migrenosă ce survine recurent în raport cu ciclul menstrual. Cefaleea reprezintă un simptom comun al perioadei premenstruale şi doar în 8-9% aceasta îmbracă aspectul clinic al migrenei. Studii clinice extinse (International Health Foundation) au

constatat că 60% din populaţia feminină migrenoasă prezintă o recrudescenţă a crizelor în perioada premenstruală, iar 20% prezintă crize doar în această perioadă (de Lignières, 1990). Aceste migrene sunt asociate altor acuze caracteristice sindromului premenstrual (lombalgii, dureri pelvine, astenie, irascibilitate, mastodinii). Aceste constatări epidemiologice sugerează clar faptul că migrena la femeie este mai frecvent întâlnită în perioada activităţii ovariene. Scăderea bruscă a concentraţiei de estradiol şi nu nivelul propriu-zis al acestuia pare a reprezenta factorul declanşator al acestei susceptibilităţi vasculare. Mecanismul patogenic real al acestei forme de migrenă (contestată de unii autori) rămâne încă neelucidat.

Investigaţiile paraclinice în migrenă au drept scop eliminarea unei cefalee simptomatice.

Etiopatogenia

O multitudine de factori au fost incriminaţi în apariţia crizei migrenoase:

Factori predispozanţi:

- *sex* (raportul B/F = 1/5),
- *vârsta* (după 40 de ani scade frecvenţa şi intensitatea crizelor)
- *ereditatea*, implicată încă din 1873 de către Ulrich, pare a interveni în 50-90% din cazuri (Fozard, 1995), determinând o predispoziţie migrenoasă transmisă poligenic (scăderea pragului cefalalgic faţă de vasodilatatoare, dezechilibrul funcţiilor vegetative, endocrine, vasculare) ce survine la personalităţi migrenoase;

Factori declanşanţi:

- *variaţii ale mediului extern*, ce depăşesc frecvent limitele uzuale de stimulare (lumină, zgomot, mirosuri, modificări ale presiunii atmosferice şi temperaturii) *şi intern*,
- *unele tipuri de alimente*,
- *medicamente*,
- *febra*,
- *ciclul menstrual*,
- *anxietatea, depresia, efortul intelectual prelungit*,
- *fumatul* etc.

Încă din a doua jumătate a secolului al XIX-lea, clasicii neurologiei au încercat să explice mecanismele acestui tip particular de cefalee. Caracterul pulsatil al cefaleei migrenoase a sugerat de timpuriu implicarea unui mecanism vascular, mecanism ce a constituit timp îndelungat singura explicaţie, parţială, a simptomatologiei migrenoase, implicând o fază de vasoconstricţie cerebrală urmată de o fază de vasodilataţie dureroasă (Wolff şi Graham, citaţi de Adams).

Progresele tehnice ale ultimelor decenii în domeniile măsurării debitului sanguin cerebral, a contractilităţii vaselor cerebrale, dozarea hormonilor circulanţi, a aminelor biogene, studiul funcţionalităţii trombocitelor *in vivo* au adus noi elemente, aprofundând patogenia fenomenelor migrenoase.

Deşi nu există încă o teorie unică care să compatibilizeze toate ipotezele, astăzi, în lumina noilor achiziţii, se consideră că migrena este determinată de un mecanism neurovascular complex în care un rol major îl deţin peptidele neuroactive.

Ray şi Wolf (1940), Hilt *et al.* (1983), citaţi de Moskowitz, au constatat că vasele intracerebrale sunt inervate de fibre aferente trigeminale. Ramul oftalmic al trigemenului inervează vasele din circulaţia anterioară şi poligonul lui Willis, în timp ce vasele din circulaţia posterioară sunt inervate de fibre provenind din radăcinile spinale dorsale C1-C3.

Scanned with OKEN Scanner

Fribele nociceptive trigeminale se proiectează în nucleul caudal trigeminal şi într-un grup de celule situat în măduva dorso-laterală cervicală. Complexul nuclear trigeminal stabileşte conexiuni cu nucleul tractului solitar şi cu nucleul motor dorsal al vagului, integrând astfel aferenţele senzitive cu activitatea autonomă şi explicând variaţiile tensiunii arteriale sau manifestările digestive din timpul crizei migrenoase (Moskowitz, 1989).

Terminaţiile fibrelor trigemino-vasculare conţin patru tipuri de neurotransmiţători implicaţi în medierea cefalalgiei : tachykininele (substaţa P, neurokinina A), colecistokinina-8, peptida calcitonin-genă dependent. **Tachykininele**, familie de peptide ce au în comun aceeaşi secvenţă C-terminală de aminoacizi, determină vasodilataţie, favorizează exsudarea proteinelor, degranularea mastocitară cu eliberarea de histamină, potenţează acţiunea altor amine proinflamatorii realizând în final o inflamaţie aseptică neurogenă (Moskowitz, 1989). Atât substaţa P, cât şi neurokinina A pot fi secretate de aceiaşi neuroni, găsindu-se în terminaţii nervoase senzitive din encefal, măduvă, viscere, unde par a juca şi rol de neurotransmiţători. **Colecistokinin-octapeptida** decelată prin tehnici imunochimice, cu aceeaşi distribuţie ca şi substanţa P, pare a juca un jol insuficient determinat încă în medierea transmisiei senzitive.

Peptida calcitonin-genă dependentă facilitează neurotransmisia mediată de tachykinine, prin blocarea endopeptidazelor ce le degradează şi potenţează extravazarea proteinelor indusă de acestea.

Mecanismul migrenei pare a fi amorsat de stimuli hipotalamici, sub influenţa unor factori exogeni/endogeni insuficient cunoscuţi. Existenţa unei simptomatologii prodromale, predominant psihică (exaltare, iritabilitate, somnolenţă, sete, foame), sugerează implicarea nucleului hipotalamic suprachiasmatic, nucleu cu rol de orologiu biologic reglator al ritmurilor circadiene. Sub impactul factorilor declanşatori exogeni (lumină intensă, zgomot, trumatisme cranio-cerebrale minore) sau endogeni (hipoglicemie, stres) ce suprasolicită sistemul nervos central al pacientului migrenos (cu o sensibilitate crescută indusă genetic, probabil poligenic), se produce o supraîncărcare a mecanismelor trunchiului cerebral care în mod fiziologic modulează nocicepţia extremităţii cefalice (Lance şi Raskin, citaţi de Adams).

Suprastimularea trunchiului cerebral determină creşterea activităţii nucleului *locus coeruleus* (care reglează în mod fiziologic raportul semnal/zgomot al acestor aferenţe) cu creşterea eliberării de noradrenalină şi a *nucleului dorsal al rafeului* cu creşterea eliberării de serotonină. Aceşti neuromediatori prin proiecţiile căilor monoaminergice la nivel cortical determină modificări în microcirculaţia corticală, modificări ce debutează la nivelul lobului occipital ipsilateral, exprimate printr-o scădere a debitului sanguin local ce se propagă către lobul frontal cu o viteză de 2-3 mm/min. („hipoperfuzie invadantă" – „spreading oligemia") fără a respecta o topografie arterială precisă, extinzându-se frecvent bilateral. Scăderea debitului sanguin local cu aproximativ 20% determină o suferinţă neuronală focală, cu expresii clinice diferite, constituind aura migrenoasă. În faza dureroasă debitul sanguin cerebral intra- şi extracranian poate creşte sau poate rămâne nemodificat (migrena comună), încât rolul clasic al distensiei arteriale nu poate explica în totalitatea cazurilor cefaleea.

Concomitent/succesiv, la nivelul lobului occipital, sub influenţa descărcărilor trunchiului cerebral, se produce o scădere a activităţii neuronale, o depresie electrică (precedată de o scurtă perioadă de creştere) ce se propagă occipito-frontal cu o viteză de 2-4 mm/min. („spreading cortical depression" – Leao, 1944, citat de Moskowitz), fenomen ce ar sta la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă, după opinia altor autori. Lauritzen şi Olesen (citaţi de Adams), studiind fluxul cerebral regional prin SPECT cu inhalare de xenon, atribuie atât fenomenele neurologice ale aurei, cât şi hipoperfuzia invadantă fenomenului de depresie electrică descris de Leao.

Extensia fenomenului neuronal cortical depolarizează terminaţiile nervoase trigeminale ce înconjură vasele piale, determinând eliberarea locală de substanţă P şi a peptidei calcitonin-genă dependentă. Aceste peptide produc vasodilataţie cu creşterea permeabilităţii vasculare şi extravazarea proteinelor, favorizează sinteza tromboxanilor de către macrofage, activează limfocitele, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, rezultând o inflamaţie aseptică neurogenă. Totodată ele scad pragul de depolarizare a fibrelor senzitive şi depolarizează terminaţiile nervoase fie prin fixare pe receptori specifici, fie prin mecanisme ionice, transmiterea ortodromică a impulsurilor constituind calea aferentă a arcului reflex dureros. Scăderea titrului monoaminelor la nivelul trunchiului cerebral scade controlul endogen al durerii, crescând percepţia dureroasă. Transmiterea antidromică a influxului nervos, determinând o nouă depolarizare cu eliberare de noi neuropeptide, constituie elementul de extensie a fenomenelor inflamatorii locale (Moskowitz, 1989).

În procesele complexe de vasodilataţie şi inflamaţie neurogenă un rol important pare a reveni ***serotoninei*** de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului), dar şi periferică, căci locus coeruleus, prin proiecţiile sale asupra măduvei dorso-lombare, stimulează glanda suprarenală cu eliberare secundară de catecolamine ce mediază agregarea plachetară eliberând serotonină, potenţând astfel fenomenul vasodilatator central. Studii recente privind acţiunea serotoninei au evidenţiat existenţa a 3 tipuri de receptori specifici (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3), dintre care receptorii 5-HT2B/5-HT2C, cu o largă răspândire în substanţa cerebrală, par a declanşa criza migrenoasă favorizând eliberarea de oxid nitric cu rol vasodilatator şi de iniţiere a „inflamaţiei aseptice neurogene" prin eliberarea neurotransmiţătorilor mai sus menţionaţi (Fozard 1995 ; Olesen *et al.*, 1994) (fig. 1). Greţurile şi vărsăturile din migrenă sunt datorate probabil reducerii influenţei modulatoare a serotoninei asupra *ariei postrema* bulbare.

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe anamneza corectă şi minuţioasă a cefaleei, cu respectarea criteriilor enunţate anterior, investigaţiile paraclinice în migrenă având drept scop eliminarea unei cefalee simptomatice (Smetana, 2000 ; Rapoport, 2000).

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul migrenei fiind eminamente clinic, sunt necesare trecerea în revistă în cadrul raţionamentului clinic medical şi a altor cauze de cefalee ce pot simula migrena. Vom diferenţia :

Migrena fără aură de :

- cefaleea tusigenă, alimentară, de efort, sexuală, după expunere la frig,
- cefaleea din paroxismele tensionale arteriale (feocromocitom),
- cefaleea din hemoragia subarahnoidiană,
- cefaleea din algiile vasculare ale feţei.

Migrena cu aură de :

- cefaleea din atacul ischemic tranzitor,
- cefaleea simptomatică tumorală,
- cefaleea din epilepsia focală,
- cefaleea simptomatică din malformaţiile vasculare cerebrale.

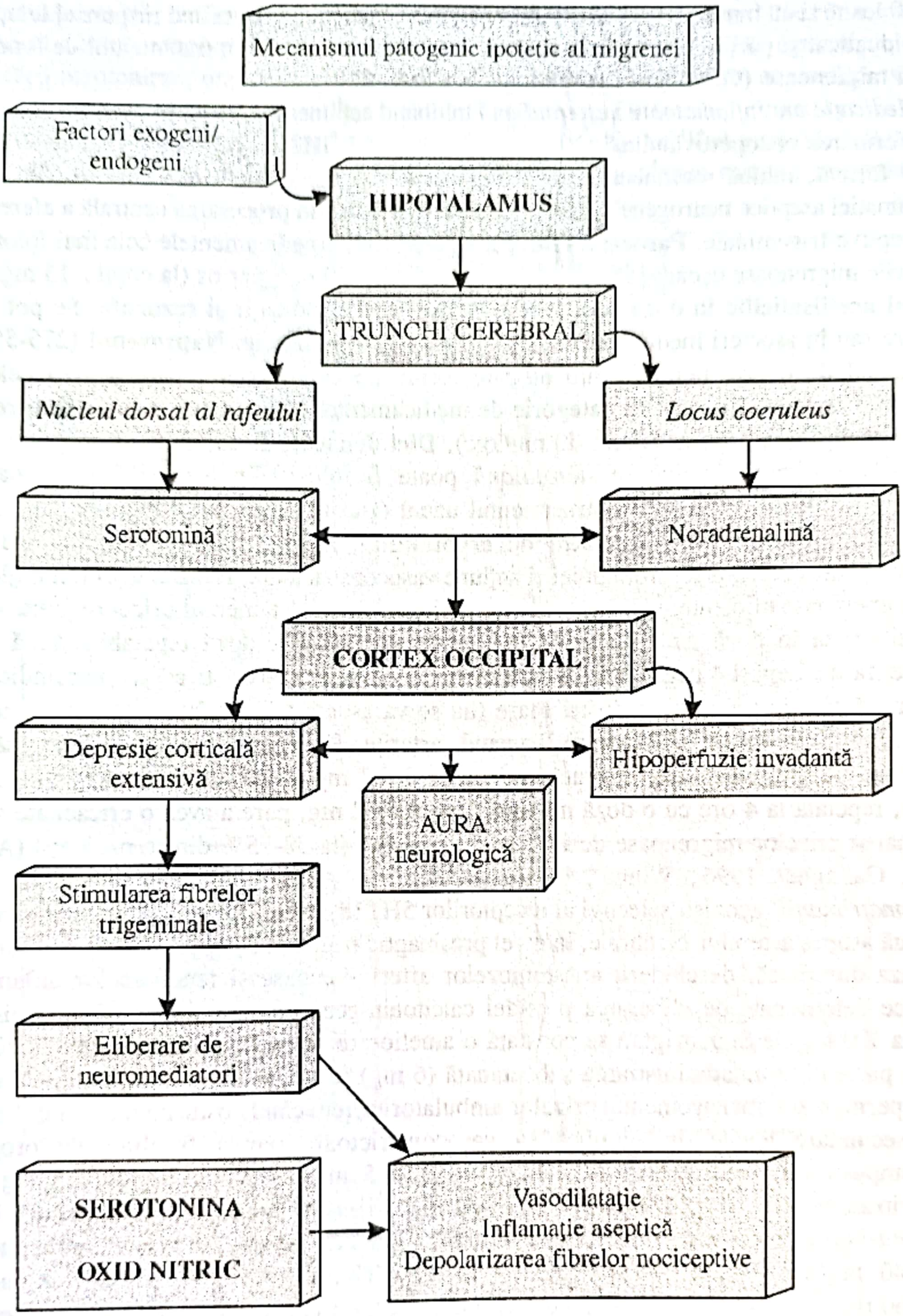


Figura 1

Tratamentul migrenei

Pornind de la descoperirea acţiunilor neuromediatorilor în patogeneza crizei migrenoase, studiile farmacologice ale ultimului deceniu au explicat efectul unor droguri antimigrenoase

deja folosite şi au introdus în arsenalul terapeutic noi substanţe. Dat fiind răspunsul terapeutic individualizat şi parţial, o gamă largă de substanţe sunt utilizate în tratamentul de fond şi al crizei migrenoase (Chambon, 1994; Lipton, 2000, 2001).

Medicaţia antiinflamatoare nesteroidiană inhibând acţiunea cyclo-oxigenazei sau accelerând transformarea endoperoxidului PGG2 în endoperoxid PGH2 cu capturarea radicalului liber astfel format, inhibă mecanismul de formare a prostaglandinelor implicate în dezvoltarea „inflamaţiei aseptice neurogene", exercită efecte inhibitorii în procesarea centrală a aferenţelor nociceptive trigeminale. **Paracetamolul** rămâne unul din medicamentele cele mai folosite în atacurile migrenoase uşoare şi medii, la doze de 500-1000 mg, per os (la copil: 15 mg/kgc). **Acidul acetilsalicilic** în doze similare prezintă aceleaşi indicaţii şi rezultate. Se pot folosi singure sau în asocieri medicamentoase cu cafeina, barbituricele. **Naproxenul** (275-550 mg la interval de 6 ore, per os), sub diferite forme de condiţionare, pare a avea cele mai favorabile rezultate din această categorie de medicamente. Mai pot fi folosite: **Ibuprofenul** (400-800 mg × 2-4/zi, la copil: 10 mg/kgc), **Diclofenacul, Indocidul.**

Medicaţia antiinflamatoare steroidiană poate fi folosită în atacurile migrenoase de intensitate crescută rezistente la tratamentul uzual (**Dexametazonă** 12-20 mg i.v.).

Derivaţii de ergot – **Tartratul de ergotamină**, agonist alfa-adrenergic cu o mare afinitate pentru receptorii serotoninici şi acţiune vasoconstrictoare, rămâne unul din mijloacele medicamentoase eficiente, verificate de proba timpului, în tratamentul crizei migrenoase. Se administrează în doză de 1-2 mg pe cale orală sau rectală, doză repetabilă după 30 de minute, fără a depăşi 4 mg/zi sau 10 mg/săptămână cu respectarea strictă a contraindicaţiilor derivate din acţiunea sa vasoconstrictoare (nu se va asocia cu beta-blocante, macrolide, nu se va administra în caz de sindrom Raynaud, arterite, HTA, insuficienţă coronariană).

Dihydroergotamina administrată în doză de 0,5-1 mg parenteral (s.c., i.m., i.v., spray nazal), repetată la 4 ore cu o doză maximă zilnică de 2 mg, pare a avea o eficacitate sporită în cuparea crizelor migrenoase de intensitate crescută (la 70-75% dintre pacienţi) (Adams, 1997; Gallagher, 1996; Winner, 1996).

Sumatriptanii, agonişti selectivi ai receptorilor 5HT1d, exercită o acţiune vasoconstrictoare marcată asupra arterelor cerebrale, la nivel presinaptic trigeminal, opunându-se vasodilataţiei din faza dureroasă, deschiderii anastomozelor arterio-venoase şi fenomenelor inflamatorii aseptice determinate de eliberarea peptidei calcitonin-genă dependentă. După administrarea orală a 100 mg de Sumatriptan se constată o ameliorare semnificativă a cefaleei la 70-77% dintre pacienţi. Autoadministrarea subcutanată (6 mg) sau intranazală (40 mg) cu efect mai rapid permite automanagementul crizelor ambulatoriu, reducând costurile medicale. Efectele sale secundare legate de acţiunea sa vasoconstrictoare par a fi eliminate progresiv de compuşii din noile generaţii (Zolmitriptan 2,5-5 mg p.o., Naratriptan 2,5 mg p.o., Rizatriptan 5-10 mg p.o.) (Sargent, 1995; Salonen, 1994; Powers, 2000; Touchon, 1999).

Beta-blocantele utilizate mai ales în profilaxia crizelor migrenoase, **Propranololul** (60-240 mg/zi), **Metoprololul** (100-200 mg/zi), **Timololul** (20/40 mg/zi), **Atenololul** (40-160 mg/zi), în doze progresive cu respectarea contraindicaţiilor pot da rezultate benefice într-un interval de 2-3 luni. Rolul lor benefic în migrenă pare a fi datorat reducerii acţiunii descărcărilor noradrenergice centrale.

Antiserotoninergicele prin acţiunea antagonistă asupra receptorilor 5HT2 centrali exercită o acţiune antimigrenoasă de fond. **Pizotifenul** (1,5-4,5 mg/zi), **Oxeterona** (120 mg/zi), **Methysergidul** (1-6 mg/zi) utilizate în terapia profilactică a migrenei sunt grevate de efecte secundare digestive şi cardiovasculare ce le reduce din valoarea terapeutică.

Antidepresivele triciclice, **Amitriptilina** (25-100 mg/zi), **Doxepin** (10-150 mg/zi) îşi datorează efectul antimigrenos acţiunii antagoniste asupra receptorilor 5-HT centrali, inhibării recaptării serotoninei, dar mai probabil acţiunii lor asupra componentei anxio-depresive ce însoţeşte criza de migrenă.

Inhibitorii canalelor de calciu, **Verapamilul** (320-420 mg/zi), **Nifedipine** (90-360 mg/zi), administrate ca terapie de fond, pot reduce frecvenţa şi intensitatea crizelor migrenoase.

Tratamentul migrenei după frecvenţa şi intensitatea crizelor

Criză uşoară

Aspirină, Paracetamol
Ibuprofen
Naproxen sodic
Metoclopramid
Domperidon

Criză medie

Ibuprofen
Naproxen sodic
Sumatriptan
Dihidroergotamină
Tartrat de ergotamină
Asocieri medicamentoase
(Paracetamol + codeină)

Criză severă

Dihidroergotamină
Dexametazonă
Clorpromazină
Barbiturice
Opioide (Butorphanol)

Criză ultraseveră

Rehidratare
Dihidroergotamină +
Metoclopramid +
Clorpromazină

Tratamentul de fond

Betablocante
Blocanţi ai canelelor de calciu
Antidepresoare triciclice
Acid valproic
Antiinflamatoare nesteroidiene
Antagonişti ai receptorilor serotoninergici

Figura 2

Scanned with OKEN Scanner

Acidul valproic (500-1500 mg/zi) reprezintă actualmente o alternativă încă în studiu pentru tratamentul profilactic al migrenei. Acţiunea sa pare a se datora creşterii titrului intracerebral de GABA cu efect inhibitor consecutiv asupra fenomenului de „depresie corticală extensivă", discutându-se şi un efect direct asupra nucleului caudat trigeminal cu interferarea eliberării de serotonină (Arnold, 1998 ; Olesen, 1994 ; Shelton, 1996).

Antiemeticele (Metoclopramid 10 mg, i.v., i.m. sau Domperidon 40 mg) sunt administrate pentru combaterea fenomenelor digestive care în unele forme de migrenă se pot solda cu deshidratări accentuate (Ellis, 1993).

Având în vedere frecvenţa şi intensitatea variabilă a crizelor migrenoase la diferiţi pacienţi, tratamentul medicamentos al acestora trebuie individualizat şi integrat în contextul psihocomportamental al fiecărui pacient, apelându-se şi la metode nonfarmacologice. Tratamentul crizelor migrenoase trebuie adaptat intensităţii acestora, apreciate după gradul de tolerabilitate a crizei de către pacient, după intesitatea fenomenelor vegetative însoţitoare.

Tratamentul *profilactic* este necesar dacă pacientul prezintă mai mult de 3 atacuri migrenoase într-o lună ce răspund greu la terapia simptomatică sau dacă severitatea crizelor impietează calitatea vieţii pacientului.

Majoritatea agenţilor terapeutici profilactici reduc cu aproximativ 40% frecvenţa crizelor comparativ cu placebo (Tfelt-Hansen, 1997).

Tratamentul nonfarmacologic al migrenei, ce câştigă teren în prezent, este reprezentat de metoda de training autogen prin biofeedback al cărei mod de acţiune rămâne încă necunoscut, dar a cărei eficacitate este probată.

La pacienţii migrenoşi a căror crize sunt declanşate de substanţe alimentare de tipul brânzeturi fermentate, ciocolată, produse cafeinate, conservanţi este contraindicată utilizarea acestora.

Tratamentul migrenei copilului nu prezintă particularităţi. Paracetamolul în criză şi beta-blocantele în tratamentul de fond sunt cele mai folosite medicamente, în doze adaptate. Metthysergid-ul trebuie evitat şi înlocuit cu antihistaminicele de tipul ciproheptadinei. Somnul şi training-ul autogen prin biofeedback au rezultate mai bune la copil (Hammalainen *et al.*, 1997).

Tratamentul migrenei catameniale comportă refacerea dezechilibrului estrogenic survenit în faza precatamenială prin administrarea percutană de estradiol 1,5 mg/zi, timp de 7 zile, debutând cu 48 de ore înainte de ciclu (de Lignieres, 1990).

Bibliografie selectivă

1. Adams, R.D., Victor, M., Ropper, A.H. – *Principles of Neurology*, 6th ed., McGraw-Hill, 1997, pp. 172-181.
2. Arnold, G., Einhäupl, V. – „Valproic acid in the prophylactic tretment of migraine", *Nervenartz*, 1998, 69, pp. 913-918.
3. Bates, D., Ashford, E., Dawson, R, *et al.* – „Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura", *Neurology*, 1994, 44 (9), pp. 1587-1592.
4. Chambon, P. – „Les nouvelles armes anti-migraine", *Sciences et Avenir*, 1994, Juin, pp. 21-25.
5. Dahlof, C.G.H. – „How does sumatriptan perform in clinical practice ?", *Cephalalgia*, 1995, 15, pp. 21-28.
6. de Lignieres, B. – „La migraine catameniale", *Rev. Prat.*, 1990, 40, p. 5.
7. Ellis, G.L., Delaney, J., DeHart, D.A., Owens, A. – „The efficacy of metoclo-pramide in the treatment of migraine headache", *Ann. Emerg. Med.*, 1993, 22 (2), pp. 191-195.

Scanned with OKEN Scanner

30. Touchon, J., Bertin, L., Pilgrim, A.J., Ashford, E., Bes, A. – „A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine", *Neurology*, 1999, 47 (2), pp. 361-365.
31. Winner, P., Ricalde, O., LeForce, B. *et al.* – „A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine *vs* subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine", *Arch. Neurol.*, 1996, 53, pp. 180-184.
32. Milhaud, Didier, Bogousslavsky, Julien, Melle, Guy van, Liot, Pierre – „Ischemic Stroke and Active Migraine", *Neurology*, Nov. 27, 2001, 57, pp. 1805-1811.

24.3. Cefalee nonmigrenoase

24.3.1. Cefalee asociate bolilor vasculare

24.3.1.1. Boli cerebrovasculare ischemice acute

Cefaleea poate fi întâlnită atât în atacurile ischemice constituite (AIC), cât şi în cele tranzitorii (AIT).

În AIC prin tromboză de arteră carotidă internă (ACI), cefaleea, deosebit de frecventă, poate preceda cu ore, zile sau săptămâni accidentul neurologic. Localizată de obicei fronto-temporal, poate cuprinde întreg hemicraniul şi are de obicei caracter pulsatil. Caracteristică este dispariţia durerii o dată cu instalarea deficitului focal.

Patogenic, durerea ar putea fi explicată prin reacţia inflamatorie din interiorul şi din jurul peretelui arterial (sensibil la durere) care însoţeşte constituirea trombozei.

În trombozele arterelor cerebrale, cefaleea difuză sau pseudomigrenoasă dispare de asemenea după instalarea semnelor de focar.

În accidentele ischemice prin embolie cerebrală cefaleea este mult mai rară. Localizată în hemicraniul respectiv precedă instalarea deficitului focal cu 2-48 ore.

AIT pot fi precedate, însoţite sau urmate de cefalalgie, mai frecventă în cele din teritoriul vertebro-bazilar.

24.3.1.2. Tromboze venoase

Cefaleea acută sau subacută însoţeşte frecvent trombozele sinusurilor şi venelor cerebrale. Ea poate apărea izolat (în raport cu suferinţa directă a peretelui venos) sau asociat altor semne de hipertensiune intracraniană (prin tracţiunea pe care acestea o realizează asupra sinusurilor sau a celorlalte formaţiuni sensibile la durere).

Cefaleea din trombozele venoase cerebrale se însoţeşte în general de un sindrom de hipertensiune intracraniană (HIC), un sindrom infecţios (în cele de cauză septică) şi de o simptomatologie de focar în raport cu localizarea leziunii. Epilepsia (parţială sau generalizată), precum şi modificarea stării de conştienţă sunt evenimente frecvente. Un tablou de HIC „benignă" poate rezuma expresia clinică a trombozei izolate a sinusului longitudinal superior sau a sinusului lateral. Ea se traduce prin cefalee şi edem papilar, iar CT printr-o ştergere a ventriculelor şi a şanţurilor corticale.

24.3.1.3. Hemoragii intracraniene

Hemoragia cerebrală intraparenchimatoasă este dominată de o cefalee violentă şi difuză, acompaniată de vărsături, alterarea stării de conştienţă şi semne de focar neurologic.

24.3.1.4. Hemoragia subarahnoidiană

Cefaleea brutal instalată, localizată iniţial (frontal, temporal sau mai frecvent occipital) difuzează rapid în întreg craniul, însoţindu-se de greţuri, vărsături şi semne de iritaţie meningiană (redoarea cefei, semn Kernig, Brudzinski). Ea survine, în general, în primele 60 de minute de la ruperea unui anevrism şi în primele 12 ore de la ruperea unei malformaţii arterio-venoase. Menţine un maxim de intensitate câteva zile (3-4), apoi diminuează progresiv (7-10 zile), devenind suportabilă şi persistând uneori cu intensitate moderată câteva săptămâni.

Patogenic, durerea din perioada acută ar fi datorită ruperii, modificărilor de calibru şi deplasării vaselor şi tracţiunii pieimater şi arahnoidei. Dilataţia şi inflamaţia vaselor meningiene şi excitarea receptorilor din vasele mari şi meninge prin agenţi chimici cum ar fi serotonina şi chininele plasmatice explică durerea şi contractura muşchilor extensori ai gâtului.

Durerea din perioada următoare ar fi explicată printr-o reacţie sterilă în jurul vaselor sanguine şi meningee.

24.3.1.5. Malformaţii vasculare nerupte

În anevrisme şi malformaţii arterio-venoase durerile de cap apar într-o proporţie de 10-28% (Houndrat, citat de Botez, 1966).

Ele pot îmbrăca diverse aspecte clinice:

- dureri de cap cronice, difuze, fără caracteristici speciale. Uneori durerea este localizată de partea malformaţiei şi are aspect pulsatil;
- cefalee de tip migrenos, cu vărsături, tulburări vizuale – apare în special în malformaţii occipitale, temporo-occipitale sau parieto-occipitale;
- cefalee cu caracter recurent cu o periodicitate legată de ciclul menstrual, eforturi fizice etc. (acestea ar putea corespunde unei sângerări meningee fruste);
- algii faciale localizate, cu aspectul unei nevralgii secundare de trigemen care apar în special în anevrismele carotidiene.

Patogenic, aceste dureri au ca punct de plecare peretele arterial sau venos destins de curentul sanguin.

24.3.1.6. Arterita Horton

Această entitate trebuie obligatoriu evocată în prezenţa unei cefalee recurente şi cu agravare progresivă la un individ de peste 50 de ani.

Cefaleea este precedată de o fază prodromală (de câteva zile, săptămâni), marcată printr-o alterare a stării generale, scădere în greutate, stare subfebrilă şi un tablou de pseudopoliartrită rizomelică (în 50% din cazuri). Cefaleea este adesea violentă, permanentă sau cu recrudescenţe paroxistice, uni- sau bilaterală, cel mai adesea cu sediu temporal. Se acompaniază cu:

- semne locale – artere temporale îngroşate, rigide, nepulsatile, dureroase la palpare;
- biologic – prezenţa unui sindrom inflamator cu VSH crescut şi o creştere a α_2 globulinelor;
- aspect de panarterită cu celule gigante la biopsia arterei temporale.

Procesul inflamator, de tip panarterită, atinge difuz arterele de calibru mediu şi mare al axului carotidian şi ca atare cefaleea poate însoţi apariţia unei cecităţi, a unor accidente vasculare cerebrale sau polineuropatii. Diagnosticul acestei afecţiuni trebuie să fie precoce

în special din cauza riscului de cecitate definitivă prin tromboza ramurilor arterei oftalmice ce vascularizează retina (artera centrală a retinei) sau capul nervului optic (arterele ciliare posterioare).

Interesarea arterei faciale, maxilare sau linguale determină apariţia durerilor la nivelul feţei, limbii (o adevărată glosodinie) sau mandibulei (dureri accentuate de masticaţie – claudicaţie intermitentă a mandibulei).

Ameliorarea rapidă (în câteva ore) a cefaleei şi a stării generale (în câteva zile) după corticoterapie (1 mg/kg/zi) reprezintă un bun argument în favoarea diagnosticului care trebuie însă confirmat prin biopsia arterei temporale. Tratamentul cu corticoizi (de atac) timp de 3 săptămâni trebuie urmat, cu scăderea progresivă a dozelor şi ghidat de valoarea VSH, până la minim 24 luni.

24.3.1.7. Boli ale arterelor carotide şi vertebrale

Disecţia de arteră carotidă sau vertebrală se manifestă printr-o cefalee şi cervicalgii homolaterale leziunii. Clinic, cefaleea şi cervicalgia însoţesc un AIT sau un AIC în teritoriul arterelor afectate, cu sd. Claude Bernard Horner, suflu arterial şi acufene. Pentru diagnostic sunt necesare investigaţii specifice: EchoDoppler cervical, arteriografie cerebrală, IRM sau angioIRM.

24.3.1.8. Carotidodinia (idiopatică)

Constă în accese recurente de dureri unilaterale ale regiunii cervico-faciale care pot cuprinde întreg hemicraniul. În cursul atacului care durează minute – ore, carotida este dureroasă, dură, hiperpulsatilă. Crizele se pot repeta de mai multe ori pe zi şi accesele pot persista 1-2 săptămâni. Cefaleea este accentuată de mişcarea capului, mestecat, înghiţit şi este ameliorată de analgezice. Investigaţiile minuţioase nu relevă anomalii structurale ale arterei şi nici ale altor formaţiuni anatomice.

24.3.1.9. Cefaleea postendarterectomie

Poate apărea la două zile după actul chirurgical, dispare în câteva zile – săptămâni şi este homolaterală intervenţiei.

24.3.1.10. Cefaleea şi HTA

Cefaleea poate însoţi HTA *permanentă*. Ea are caracter pulsatil, uneori migrenos, uni- sau bilaterală, survenind dimineaţa la sculare, trezind noaptea bolnavul din somn sau în cursul zilei după un efort fizic.

Frecvenţa, ca şi relaţia cefaleei cu hta sunt foarte discutate şi se admite ca cefaleea să fie raportată la HTA doar dacă ea dispare după tratamentul antihipertensiv.

În *puseurile de HTA* legate de un factor exogen (emoţii, cafea, alcool) sau endogen (feocromocitom) apare o cefalee intensă, bilaterală, însoţită de fenomene neurovegetative şi psihice. Normalizarea TA este însoţită de dispariţia cefaleei în maximum 24 ore.

Cefaleea violentă, invalidantă, acompaniată de greţuri şi vărsături, palpitaţii, crize comiţiale însoţeşte însă obligatoriu *encefalopatia hipertensivă*. O scădere a acuităţii vizuale

(cu reflex fotomotor prezent) poate fi expresia unei cecităţi corticale legate de suferinţa lobilor occipitali. Modificări ale vaselor fundului de ochi, edemul papilar cu hemoragii şi exsudate retiniene însoţesc frecvent această cefalee care persistă chiar 1-2 zile după normalizarea valorilor TA.

24.3.2. Cefalee asociate perturbărilor intracraniene nonvasculare

24.3.2.1. Tumorile cerebrale

Cefalalgia este simptomul de alarmă în 30-40% din tumorile cerebrale, dar forma de debut cefalalgic al tumorilor cerebrale reprezintă doar 3,4% din totalul cefaleelor (Nick, citat de Verier, 1986). Cefaleea este prezentă în 80% din tumorile subtentoriale şi 40% din cele supratentoriale. Ea poate fi intermitentă, continuă sau paroxistică. Intermitentă la debut, ea poate deveni treptat continuă. Iniţial poate fi localizată ipsilateral tumorii, dar devine difuză când se instalează HIC.

Botez *et al.* (1965) sistematizează astfel valoarea localizatoare a cefalalgiei în procesele expansive intracraniene:

- unilaterală, persistentă, fără edem sau stază papilară, este de obicei în vecinătatea imediată sau în orice caz de partea tumorii;
- în tumorile supratentoriale fără edem papilar cefalalgia este de obicei frontală;
- cefalalgia poate lipsi în tumorile supratentoriale, dar este aproape totdeauna prezentă în tumorile de fosă posterioară;
- în tumorile de fosă posterioară cefalalgia este iniţial occipitală;
- cefalalgia cu predominanţă anterioară în tumorile fosei posterioare şi cefalalgia predominant occipitală în tumorile supratentoriale apar numai însoţite de hic;
- cefaleea ca prim simptom apare foarte frecvent la bolnavii cu tumori de fosă posterioară şi numai la 1/3 din bolnavii cu tumori supratentoriale;
- cefaleea paroxistică de tip migrenos apare în tumorile de ventriculi III şi lateral;
- dacă durerea de cap intermitentă, provocată de deplasarea laterală bruscă a capului este resimţită totdeauna de aceeaşi parte a capului, indiferent de direcţia deplasării, sediul leziunii corespunde regiunii dureroase.

Cefalalgia în tumorile cerebrale se produce prin mecanisme intricate: compresia, tracţiunea sau iritaţia structurilor sensibile ale craniului, în special ale sinusurilor venoase sau artere meningee, fie prin hic pe care tumora o induce, fie direct „cefalee de prezenţă tumorală".

Diagnosticul cefaleei tumorale este facilitat de prezenţa semnelor focale neurologice, a crizelor comiţiale, precum şi de explorările neuroimagistice (CT, IRM).

24.3.2.2. Abcesul cerebral

Induce o cefalalgie fără caractere deosebite de ale altor procese expansive intracraniene (tumorale). Sindromul focal neurologic şi cel de HIC evoluează însă mai rapid decât în tumorile cerebrale şi există uneori un focar primitiv latent (pulmonar, otic etc.)

24.3.2.3. Hipertensiunea intracraniană

Este definită prin creşterea presiunii hidrostatice a LCR peste 15 mmHg (măsurată intraventricular sau extradural).

Ea se poate produce prin:

- creşterea masei cerebrale (procese expansive şi/sau edem cerebral);
- creşterea volumului sanguin cerebral (obstrucţie a circulaţiei venoase de retur prin tromboze venoase);
- creşterea cantităţii de LCR (hidrocefalie) dată cel mai adesea de o obstrucţie a căilor de scurgere a LCR.

Cefaleea constituie semnul cel mai precoce şi mai constant al HIC. Tipic ea survine la început intermitent (în a doua jumătate a nopţii sau dimineaţa la sculare), pentru ca treptat să devină continuă. Se accentuează cu creşterea presiunii intracraniene, la tuse, strănut, defecaţie, efort sau poziţie culcată şi nu cedează la antalgicele uzuale. Se ameliorează după vărsături şi administrarea de soluţii hipertone. Cefaleea din HIC devine relevantă prin asocierea cu celelalte simptome ale sindromului: vărsături, tulburări psihice, paralizii oculo-motorii, crize comiţiale, bradicardie şi în special modificări ale fundului de ochi – edemul/staza papilară.

HIC „benignă”, numită şi „pseudotumor cerebri”, este o autentică HIC, a cărei cauză rămâne de descifrat. Apare în special la femei tinere şi adolescenţi obezi şi evoluează progresiv pe o perioadă de mai multe săptămâni. Neuroimageria nu arată nici un sindrom de masă şi nici dilataţie ventriculară. LCR este perfect normal. Cefaleea are caracterele comune ale oricărui sindrom de HIC, intensitatea ca şi frecvenţa sa fiind legate de variaţiile de presiune intracraniană cu un timp de latenţă inferior la 24 ore.

24.3.2.4. Hipotensiunea intracraniană

Se poate realiza prin:

- fistule de lichid cefalorahidian (LCR) posttraumatice, postoperatorii sau idiopatice, şi
- după puncţie lombară.

Cefaleea din hipotensiunea intracraniană este bilaterală, se poate însoţi de tulburări psihice şi se explică prin tracţiunea pe formaţiunile vasculare şi/sau meningiene sensibile la durere.

Cefaleea din *fistulele de LCR* (diagnosticate prin marcajul LCR cu un trasor radioactiv), clinic asemănătoare cu cea postpuncţională, dispare după aproximativ 14 zile de la tratamentul fistulei.

Cefaleea postpuncţie lombară complică 37% din puncţiile lombare, 36% din anesteziile rahidiene şi 76% din mielografii (Youl, 1990). Ea nu jenează activitatea în 50% din cazuri, dar impune un decubit permanent în 15% din cazuri (Vandam *et al.*, citaţi de Simon, 1997).

Factorii favorizanţi pentru apariţia cefaleei postpuncţionale sunt:

- vârsta – cefaleea apare excepţional înainte de 10 ani sau după 60 de ani;
- sexul – există o netă predominanţă la sexul feminin – 2,5F/1B;
- presiunea LCR – un nivel de bază mai scăzut al tensiunii LCR;

- starea post-partum creşte pierderea LCR prin breşa durală datorită presiunii intratecale crescute ;
- factori psihici – apare mai frecvent la pacienţii preveniţi de riscul acesteia.

Cefaleea apare în primele 72 ore de la efectuarea puncţiei lombare, comportă un element net postural (se exacerbează în ortostatism şi se ameliorează în decubit), are o localizare orbito-frontală (iradiind spre gât) sau occipitală şi persistă câteva zile. Este exagerată de tuse, strănut, efortul de ridicare în ortostatism. Se poate asocia cu vertij, greţuri, vărsături, acufene, corelate cu severitatea cefaleei.

O redoare de ceafă poate apărea în 1/3 din cazuri, tulburări vizuale, diplopie şi fotofobie în 5% din cazuri.

Cefaleea postpuncţională rezultă din fuga LCR din spaţiul subarahnoidian în spaţiul peridural prin breşa durameriană realizată de acul de puncţie. Această fugă este proporţională cu diametrul breşei şi presiunea hidrostatică şi antrenează o scădere a presiunii LCR cu o tracţiune pe structurile intracraniene sensibile la durere (anvelopa meningee şi structurile vasculare). Şi alte mecanisme ar putea fi incriminate în agravarea durerii :

- o vasodilataţie cerebrală reflexă compensatorie (menită a restaura volumul intracranian), şi
- o inhibiţie a secreţiei de LCR de către plexurile coroide (în raport cu o inflamaţie declanşată de punctul de puncţionare).

Semnele acompaniatoare ar putea fi explicate astfel :

- greţuri prin tracţiunea vagului,
- vertijul, acufenele prin hipotensiune endolabirintică (care este echilibrată de cea a LCR),
- semnele vizuale prin tracţiunea pe nervii oculo-motori.

Tratamentul trebuie să fie preventiv şi curativ.

Preventiv :

- utilizarea unor ace de puncţie cu diametrul mic (G25 sau G26) ;
- ac cu bizou conic care îndepărtează, nu secţionează fibrele durameriene (ex. : ac cu bizou conic, cu stilet interior şi orificiu lateral) – ac atraumatic ;
- la efectuarea puncţiei bizoul trebuie să fie orientat paralel cu axul vertebral, unghiul de inserţie optim al acului să fie de 35° ;
- repaus la pat 2-4 ore încă se recomandă de către unii autori, dar ortostaţiunea şi chiar mobilizarea se consideră astăzi că ar favoriza închiderea breşei durameriene prin alunecarea unei foiţe meningiene pe cealaltă şi ar limita astfel fuga LCR.

Curativ :

- repaus la pat ;
- rehidratare intravenoasă sau administrarea de derivaţi de teofilină ;
- antalgice uzuale ;
- cafeină iv 500 mg în bolus, reluată după 2 ore, 500 mg în perfuzie lentă la 6 ore interval ; per os 300-500 mg la 6 ore. Acţiunea vasoconstrictivă cerebrală explică efectul antalgic ;
- „Bloot patch" – injectarea în spaţiul epidural a 10-20 cc de sânge autolog. Comprimarea breşei durameriene împiedicând fuga LCR explică acţiunea favorabilă. Efectul este rapid în 30-60 minute, cu cuparea cefaleei ; rareori este necesară repetarea injectării.

Scanned with OKEN Scanner

24.3.2.5. Cefaleea de tensiune (cefaleea psihogenă)

Reprezintă, împreună cu migrena, grupul cel mai important de cefalee cronice.

Cadrul cefaleei de tensiune regrupează cefaleele în care factorul etiopatogenic psihogenetic este pe primul plan, dar secondat de tensiunea maselor musculare pericraniene şi cervicale care îl acompaniază cel mai adesea.

Evoluţia în timp a acesteia este caracteristică: cefalee cotidiană, întinzându-se pe luni/ani, agravându-se în perioadele de tensiune psihică şi atenuându-se în cele de relaxare (vacanţe).

Durerea, descrisă extrem de variat de tip constrictiv, cască, arsură, furnicături, scurgeri de lichid sau chiar senzaţie de cap vid, poate avea sediu variabil sau fix. Sedii evocatoare: occipito-nucal, occipito-frontal, în vertex sau rădăcina nasului. Cefaleea nu se asociază de greţuri sau vărsături, iar examenul neurologic rămâne normal cu excepţia uneori a unei contracturi dureroase a muşchilor gâtului, umărului sau maseterini, a căror presiune poate fi dureroasă. Examenul somatic global, ca şi multiplele investigaţii paraclinice (cele mai multe solicitate cu insistenţă de către bolnavi) sunt normale.

Un mecanism mialgic este invocat pentru explicarea acestei cefalee – punerea în tensiune prelungită şi excesivă a maselor musculare cervicale şi temporale ca urmare a unei dezordini psihoafective. Se ştie însă că nu există o relaţie simplă şi directă între impotanţa tensiunii musculare şi cefalee şi, pe de altă parte, ea nu este decât un element explicativ al cefaleei.

Circumstanţele patologice în care apare cefaleea de tensiune sunt diverse:

- cefaleea nu reflectă decât o stare de tensiune psihică excesivă, reacţională la un surmenaj, efort susţinut sau stres cotidian, fără tulburări ale personalităţii subiacente;
- cefaleea poate acompania o stare depresivă a cărei singură manifestare poate fi astenia psihică şi fizică, dezinteres, insomnii se pot asocia;
- anxietatea şi depresia pot fi secundare cefalalgiei;
- anxietatea sub toate formele poate fi generatoare de cefalee. Asociată cu palpitaţii, senzaţie de opresiune toracică, vertij etc., duce la preocupări morbide care exacerbează cefalalgia;
- cefaleea poate fi expresia unei organizări nevrotice mai structurate, putându-se vorbi de o adevărată *histerie de conversie, o hipocondrie* sau o atingere psihosomatică propriu-zisă.

Tratamentul trebuie să vizeze:

- Un abord psihoterapeutic competent şi adecvat. Sunt necesare uneori însuşirea, asistată, a unor tehnici de relaxare cu/fără biofeedback,
- Prescrierea de medicamente nu trebuie să fie obligatorie. Pot fi utilizate, după caz, anxiolitice din seria benzodiazepinelor, singure sau în asociere cu antidepresive în doze mici (10-50 mg amitriptilină) sau clomipramine (anafranil). Antalgicele sunt mai puţin eficiente (mai activă totuşi aspirina).
- Decontracturantele şi masajele cervicale au un beneficiu restrâns.

24.3.2.6. Cefaleea posttraumatism cranio-cerebral

Poate apărea precoce sau tardiv.

Precoce legată de:

- o contuzie a părţilor moi,
- o hemoragie meningee,
- un hematom extra-/intracranian.

Tardiv, în raport cu:
- un hematom subdural cronic,
- o hipotensiune a LCR printr-o fistulă posttraumatică,
- sd. subiectiv posttraumatic.

Un *hematom subdural cronic* trebuie suspectat la un vârstnic sau alcoolic cu o cefalee progresivă în zilele sau săptămânile care urmează unui traumatism cranian, chiar minor. Asocierea cu somnolenţă, sd. confuzional, hemipareză impun explorarea CT, care tranşează diagnosticul.

Sd. subiectiv posttraumatic

Survine fără raport cu gravitatea traumatismului la subiecţii psihologic predispuşi, la cei cu teren nevrotic. Cefaleea este adeseori permanentă, mai frecventă în cască decât localizată, surdă, exagerată de efort fizic şi intelectual. Se asociază deseori cu senzaţie vertiginoasă, tulburări mnezice, tulburări de somn şi comportament.

Testele psihometrice, examenul neurologic şi paraclinic sunt normale.

Tratamentul va cuprinde medicaţie psihotropă, roborantă, anxiolitice şi antidepresive (după caz), precum şi psihoterapie susţinută.

Durerile cranio-faciale posttraumatice mai pot îmbrăca următoarele aspecte:
- algii de tip arterial (prin contuzia unui ram al arterei carotide externe) conturând „cefaleea posttraumatică disautonomică”, cu caracterele AVF (răspunzând la tratamentul cu β blocanţi);
- algii de tip venos – cefaleea de efort;
- nevralgii la nivelul unor cicatrice fibroase;
- nevralgii cervico-nucale prin iritarea rădăcinilor cervicale posterioare;
- mialgii cervicale prin conflict intervertebral minor.

24.3.3. Alte tipuri de cefalee neasociate perturbărilor structurale

Se întâlnesc în absenţa unei leziuni specifice a SNC sau periferic.

24.3.3.1. Cefaleea în lovitură de pumnal

Constă în accese de cefalalgie extrem de scurte, afectând zone punctuale sau localizate ale capului (în special în teritoriul nervului oftalmic). Se întâlneşte în special la migrenoşi, dar şi asociat algiilor vasculare ale feţei sau arteritei Horton. Cedează sau este prevenită prin indometacin 25 mg × 3 pe zi.

24.3.3.2. Cefaleea de efort

Descrisă în 1932 de Tinel, cefaleea apare instantaneu sau la câteva secunde după un efort fizic cum ar fi ridicarea unui ciocan, tuse, defecaţie etc. Este brutală, de la început de intensitate maximă, de obicei localizată, cu acelaşi sediu de la o criză la alta. Durează 1-2 minute şi pentru intensitatea şi brutalitatea sa a fost comparată cu o lovitură de ciocan. Afectează mai frecvent sexul masculin (4B/1F).

Scanned with OKEN Scanner

Patogenic se invocă o hipertensiune venoasă. Efortul provoacă o hipertensiune venoasă toracică ce se răsfrânge şi asupra circulaţiei venoase de retur cervico-cefalice extra- şi intracraniene. Hipertensiunea venoasă indusă poate fi direct incriminată, căci structurile venoase sunt dureroase.

Condiţiile de apariţie şi dispariţie a cefaleei nu sunt cunoscute, vindecarea poate surveni spontan după luni sau ani de evoluţie.

24.3.3.3. Cefaleea declanşată de tuse

Este considerată a fi determinată de un fenomen de valvă – hipertensiunea abdominală este transmisă LCR lombar apoi cisternal. O pulsaţie rebound inversează gradientul de presiune. Durerea, foarte brutală, durează câteva minute, este profundă, bilaterală.

Evoluează spontal spre regresie în 6-12 luni.

24.3.3.4. Cefaleea legată de activitatea sexuală

Se pot întâlni:
- forme maligne, rare, şi
- forme benigne.

Formele maligne sun legate de declanşarea unei HSA sau AVC ischemic.

Formele benigne (Kritz, 1970) predomină la bărbat (4B/1F), în special între 30 şi 60 de ani. Factori favorizanţi: hta, obezitate, stres psihosocial, relaţii extraconjugale.

Patogenic se disting 3 forme (Regli, 1993):

- Forma zisă „vasculară". Cefaleea pulsatilă, acută survine în timpul orgasmului, are localizare bifrontală sau bioccipitală, asociată uneori cu greţuri şi vărsături. Cu durată de câteva secunde – ore, s-ar datora unei creşteri brutale a TA prin alteraţii circulatorii de tip hemodinamic;
- Formă asemănătoare cefaleei de tensiune – durerea creşte în intensitate în cursul actului sexual, durează câteva ore – zile şi s-ar datora unei contracţii excesive a musculaturii cervico-cefalice;
- Formă ce apare după orgasm şi persistă mai multe săptămâni. Se accentuează în ortostatism şi s-ar datora unei hipotensiuni a LCR printr-o fistulă a durei mater în cursul actului sexual.

Tratament:
- îmbunătăţirea condiţiei fizice
- slăbire în greutate
- abstinenţă
- β blocanţi sau antagonişti de Ca în formele vasculare.

24.3.3.5. Cefaleea indusă de frig

Poate apărea prin aplicarea externă a unui stimul rece (expunerea capului la frig intens) sau ingestia unui aliment rece (*ice-cream headache*). Cefaleea survine la 20-60 s după contactul cu frigul, este profundă, mediană sau bilaterală, nepulsatilă şi durează 2-3 minute. Un mecanism vasoconstrictor este invocat. Tratamentul este reprezentat de evitarea contactului cu stimuli reci.

Cefaleele asociate infecţiilor cefalice şi noncefalice, bolilor generale, metabolice, intoxicaţiilor, precum şi cefaleele aşa-zise „ale specialiştilor" vor fi tratate în capitolele acestor specialităţi.

Bibliografie selectivă

1. Ashina, M. – „Possible mechanisms of glyceryl-trinitrate-induced immediate headache in patients with chronic tension-type headache", *Cephalalgia*, 2000, 20 (10), pp. 919-924.
2. Ashina, M. – „Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache", *Neurology*, 2000, 55 (9), pp. 1335-1340.
3. Barone-Kaganas, I. – „Drug-induced headache and its treatment", *Schweiz Med. Wochenschr*, 1999, 129 (11), pp. 446-449.
4. Burtscher, M. – „Effects of aspirin during exercise on the incidence of high-altitude headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Headache*, 2001, 41 (6), pp. 542-545.
5. Christiansen, I. – „Headache characteristics during the development of tolerance to nitrates: pathophysiological implications", *Cephalalgia*, 2000, 20 (5), pp. 437-444.
6. Edmeads, J.G. – „Headaches as a symptom of organic diseases", *Curr. Opin. Neurol.*, 1995, 8 (3), pp. 233-236.
7. Freitag, F.G. – „Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache", *Headache*, 2001, 41 (3), pp. 271-278.
8. Goadsby, P.J., Lipton, R.B. – „A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases", *Brain*, 1997, 120, pp. 193-209.
9. Grant, R., Condon, B., Hart, I., Teasdale, G.M. – „Changes in intracranial CSF volume after lumbar puncture and their relationship to post-LP headache", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1991, 54, pp. 440-442.
10. Grebe, H.P. – „Role of arterial hypertension in comorbidity of chronic headaches", *Rev. Neurol.*, 2001, 33 (2), pp. 119-122.
11. Green, M.W. – „A spectrum of exertional headaches", *Med. Clin. North Am.*, 2001, 85 (4), pp. 1085-1092.
12. Hannerz, J. – „Postlumbar puncture headache and its relation to cronic tension-type headache", *Headache*, 1997, 37 (10), pp. 659-662.
13. Holroyd, K.A. – „Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stres management therapy, and their combination: a randomized controlled trial", *JAMA*, 2001, 285 (17), pp. 2208-2215.
14. Karst, M. – „Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study", *Cephalalgia*, 2001, 21 (6), pp. 637-642.
15. Kruszewski, P. – „Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation", *J. Hypertens.*, 2000, 18 (4), pp. 437-444.
16. Kumar, K.L., Cooney, T.G. – „Headaches", *Med. Clin. North Am.*, 1995, 79 (2), pp. 261-286.
17. Linton-Dahl, P. – „Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study", *Cephalalgia*, 2000, 20 (7), pp. 658-662.
18. Lipton, R.B., Goddsby, P., Silberstein, S.D. – „Classification and epidemiology of headache", *Clin. Cornerstone* (USA), 1999, 1 (6), pp. 1-10.
19. Lunardon, M., Barolin, G.S. – „Odontogenic etiology of headache", *Wien Med. Wonchensachr.*, 1997, 147 (15), pp. 365-368.
20. Marks, D.R., Rapoport, A.M. – „Practical evaluation and diagnosis of headache", *Semin. Neurol.*, 1997, 17 (4), pp. 307-312.
21. Martins, I.P. – „Behavioral response to headache: a comparison between migraine and tension-type headache", *Headache*, 2001, 41 (6), pp. 546-553.

22. Methsahonkala, L. – „Migraine and nonmigrainous headache – how to ditinguish them", *Cephalalgia*, 1999, 19, Suppl. 25, pp. 53-55.
23. Pakard, R.C., Ham, L.P. – „Pathogenesis of post-traumatic headache pathway?", *Headache*, 1997, 37 (3), pp. 142-152.
24. Raskin, N.H. – „Headache", *West J. Med.*, 1994, 161 (3), pp. 299-302.
25. Rollnik, J.D. – „Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study", *Headache*, 1 Apr. 2000, 40 (4), pp. 300-305.
26. Russell, M.B. – „No involvement of the calcium channel gene (CACNA1A) in a family with cluster headache", *Cephalalgiai*, 2001, 21 (10), p. 939.
27. Safa-Tisseront, V. – „Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache", *Anesthesiology*, 1 Aug. 2001, 95 (2), pp. 334-339.
28. Saper, J.R. – „Headache disorders", *Med. Clin. North M.*, 1999, 83 (3), pp. 663-690.
29. Saper, J.R. – „Nefazodone for chronic daily headache prophylaxis: an open-label study", *Headache*, 2001, 41 (5), pp. 465-474.
30. Sarchielli, P. – „Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients", *Neurology*, 2001, 57 (1), pp. 132-134.
31. Silbert, P.L., Edis, R.H., Stewart-Wynne, E.G., Gubbay, S.S. – „Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis", *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54, pp. 417-421.
32. Solomon, S. – „Diagnosis of Primary headache disorders. Validity of the international Headache Society Criteria in Clinical Practice", *Neurol. Clin.*, 1997, 15 (1).
33. Soria, E.D., Fine, E.J. – „Dissapearance of thalamic pain after parietal subcortical stroke", *Pain*, 1991, 44, pp. 285-288.
34. Spence, J. – „Migraine and other causes of headache", *Ann. Emerg. Med.*, 1996, 27 (4), pp. 448-450.
35. Trotsky, M.B. – „Neurogenic vascular headaches food and chemical triggers", *Ear Nose Throat J.*, 1994, 73 (4), pp. 228-230.
36. Vincent, M.B., Lusia, R.A. – „Cervicogenic headache a comparison with migraine and tension type headache", *Cephalalgia*, 1999, 19 (Suppl. 25), pp. 11-16.
37. Wittrock, D.A. – „Tension-type headache and stresful events: the role of selective memory in the reporting of stresors", *Headache*, 2001, 41 (5), pp. 482-493.

24.4. Algii vasculare ale feţei

Termeni sinonimi: *Cluster headache*

Termeni anterior utilizaţi:

- grupaţi în jurul noţiunii fiziopatologice de dereglare vasomotorie:
  - Migrena roşie – Mallendorf, 1901;
  - Sdr. de vasodilataţie hemicefalică de origine simpatică – Pasteur Vallery-Radot şi Blamutier, 1925;
  - Cefalee histaminică – Horton, 1941;
  - Eritroprosopalgie – Sing, 1930;
  - Algii vasculare temporo-mandibulare – Lazorthes, 1954.
- sau a sindroamelor „decupate" ataşate atingerii unui nerv:
  - Sdr. de ganglion sfeno-palatin – Sd. Sludder, 1908;
  - Nevralgie ciliară – Harris, 1928;

- Sd. nerv nazal – Charlin, 1930;
- Nevralgie de nerv vidian – Vail, 1932;
- Sd. de nerv pietros – Gardner, 1947.

Diversele apelative enumerate reflectă, de fapt, evoluţia cunoaşterii acestei entităţi. Nici unul dintre acestea nu se justifică însă, pentru că mecanismul de producere al bolii este mult mai complex decât o simplă dereglare vasomotorie sau o strictă afectare a unui nerv, astfel încât denumirea globală de *algii vasculare ale feţei* (AVF) a autorilor francezi sau cea de „*cluster headache*”, adică cefalee în „ciorchine” (sugerând aspectul de accese periodice) a autorilor anglo-saxoni (Kumkele, 1952) este astăzi unanim acceptată.

Definiţie: AVF reprezintă o entitate individualizată prin survenirea unor crize de hemicranie cu o topografie şi semne de acompaniament caracteristice.

Clasificare, date de epidemiologie: conform clasificării societăţii internaţionale pentru cefalee, algiile vasculare ale feţei – *cluster headache* – cuprind la rândul lor următoarele forme:

- Cluster headache:
  - Cluster headache cu periodicitate nedeterminată
  - Cluster headache episodică
  - Cluster headache cronică (cronică de la început şi cronică, iniţial episodică).
- Hemicrania paroxistică cronică
  - Afecţiuni asemănătoare *cluster headache*, dar care nu întrunesc toate caracteristicile acestora.

Datele de epidemiologie privind AVF sunt puţine datorită multitudinii de termeni utilizaţi pentru această entitate, precum şi neutilizării aceloraşi criterii de diagnostic până în prezent. Se consideră că AVF reprezintă 2% dintre migrene. Sexul masculin este mai frecvent interesat, 4B/1F, iar vârsta de elecţie este între 20 şi 40 ani (cu extreme între 6 şi 73 ani – Sutherland, 1972).

Simptomatologia clinică:

Afecţiunea se derulează sub formă de accese dureroase cu durata de 15-180 min. şi topografie orbitară şi periorbitară (cu iradiere în frunte, tâmplă, obraz, gingia superioară), strict unilaterale.

Debutul este brusc, cu durere violentă ce atinge maximul în câteva minute.

- *Factori declanşanţi* incriminaţi:
  - alcoolul 71% (Serratrice, 1988), 10% (Sutherland, 1972),
  - expunerea la căldură,
  - anxietate,
  - factori mecanici – flexia şi rotaţia capului (Sjaastad, 1979).
- Caracteristicile durerii:
  - pulsatilă, lancinantă,
  - acompaniată uneori de hiperpulsatibilitatea arterei temporale superficiale,
  - unilaterală, dar totdeauna de aceeaşi parte a craniului,
  - necorespunzând sistematizării ramurilor trigemenului.
- *Asociată* cu:
  - hiperemie conjunctivală, lăcrimare, edem palpebral,
  - congestie nazală, rinoree,
  - sudaţia frunţii, feţei,
  - eritroza pometţilor,
  - uneori sdr. Claude Bernard Horner.

Scanned with OKEN Scanner

- *Semne de acompaniament* rare:
  - greţuri, vărsături,
  - diaree,
  - hipersalivaţie.
- *Comportamentul în timpul crizei*: bolnavul rămâne în picioare, are tendinţa să se mişte, să fugă uneori (contrar migrenosului, care rămâne culcat), excepţional o amnezie tranzitorie sau cu o adevărată stare de transă.
- *Orarul durerilor, modalitatea evolutivă*: Accesele se repetă o dată sau de mai multe ori pe zi, în general la ore fixe, în special noaptea (60% după somnul paradoxal, spre ora 3-4 dimineaţa – Serratrice, 1988). Evoluţia este periodică în 90% din cazuri, cu perioade dureroase de 2-12 săptămâni, separate prin intervale libere care se întind pe luni sau ani.

Boala apare în special la indivizi cu un *morfotip* şi *psihotip particular.* Morfotipul este reprezentat de un tip robust, cu trăsături grosolane, piele frontală în coajă de portocală, faţa brăzdată de riduri, aspect hipermasculinizant, chiar la sexul feminin. Psihotipul presupune un amestec de iritabilitate, culpabilitate şi ambiţie excesivă.

Examenul obiectiv neurologic fără modificări în cursul şi în afara crizei.

- *Forme clinice* mai frecvent întâlnite:
  - *forma cronică* de la început (nonperiodică) reprezintă 10% din cazuri, survine la bărbat în proporţie de 6/1 şi la vârstă mai tardivă – peste 40 de ani. Crizele, tipice, survin de cel puţin două ori pe săptămână pe durată de cel puţin un an;
  - *hemicrania paroxistică cronică* (sd. Sjaastad) constă în crize cu aceleaşi caracteristici ale durerii, dar de durată mai scurtă (2-45 minute), cu o frecvenţă mai mare în 24 ore (5-30/24 ore) mai frecventă la femei. Caracteristica definitorie – dispariţia completă la indometacin.

24.4.1. Etiopatogenie

Unul dintre cele mai severe sindroame dureroase la om, AVF sunt considerate astăzi ca o cefalee neurovasculară al cărei mecanism de producere rămâne încă de descifrat.

- S-au incriminat descărcări paroxistice mediate prin nervul mare pietros superficial şi ganglionul sfenopalatin (Gardner *et al.*, 1974). Kiltrelle (1985) secţionează nervul sau aplică cocaină sau lidocaină în regiunea sfenopalatină şi obţine oprirea crizelor dureroase. Stimularea ganglionului sfenopalatin reproduce sindromul.
- Kunkele *et al.* (citaţi de Adams, 1996) cred că durerea îşi are originea în porţiunea intrapietroasă a arterei carotidiene interne, iar Ekborn şi Greitz (1970) au găsit arteriografic o îngustare a arterei carotide interne ipsilaterale, explicată printr-o umflare a peretelui care ar comprima plexul simpatic pericarotidian şi ar fi resposabilă de producerea sindromului Horner.
- Moskowitz *et al.*, într-un studiu din 1989, precizează că vasele sanguine cefalice pot fi considerate ca sursa cea mai importantă a tuturor cefaleelor şi ele sunt inervate de fibre senzitive care iau naştere din ganglionii ce inervează fruntea, scalpul şi gâtul. Prezenţa unei cefalee vasculare – cum consideră autorii AVF – implică activarea acestei căi finale comune, pe care au denumit-o sistem trigemino-vascular.

Scanned with OKEN Scanner

Existenţa unui asemenea sistem clarifică:
- anumite tipuri de durere care apar după stimularea vaselor sanguine;
- sugerează un mecanism pentru explicarea proiecţiei durerii către regiunea frontală;
- furnizează un mecanism pentru explicarea acţiunii favorabile a anumitor medicamente atât în migrenă, cât şi în AVF;
- sugerează un mecanism local care creşte fluxul sanguin local în anumite condiţii patologice.

Intervenţia unei dereglări vasomotorii în care histamina şi prostaglandina ar juca un rol important în patogenia AVF ar fi susţinută şi de posibilitatea de inducere a atacului prin injectarea de histamină. Substanţa P, peptida asociată genei calcitoninei, neurokinina A şi calcitonina 8 sunt alte neuropeptide implicate în AVF, căci ele sunt neurotransmiţători care au fost identificaţi în fibrele sistemului trigemino-vascular.

- Ritmicitatea circadiană frapantă a acceselor dureroase, strict localizate într-un hemifacies, nu poate fi explicată însă în totalitate prin ipoteza vasculară. Durerea severă localizată într-un hemicraniu pare să fie mediată prin activarea primului ram de diviziune a nervului trigemen (ramul oftalmic), în timp ce simptomele autonome sunt rezultatul activării eferenţelor craniene parasimpatice din nervul VII. Evoluţia cu recăderi şi remisiuni, variaţiile sezoniere, regularitatea ca de ceas sunt caracteristice acestei boli, dar şi trăsături neexplicate.

Ritmicitatea circadiană strictă a AVF a condus la ipoteza unei origini centrale pentru iniţierea atacurilor. Concentraţiile mult mai scăzute ale testosteronului plasmatic la bărbaţi în timpul perioadei de nevralgie migrenoasă au adus prima dovadă pentru implicarea hipotalamusului. Aceste date au fost susţinute şi de scăderea răspunsului la TRH şi o serie de alte anormalităţi circadiene raportate la bolnavii cu nevralgie migrenoasă, ca de exemplu scăderea pick-ului nocturn al melatoninei, marker important al ritmului circadian.

Ritmul circadian endogen este condus de un oscilator din nucleul suprachiasmatic din hipotalamusul ventral şi reacţionează la variaţiile temporale ale condiţiilor de iluminare din mediu, via calea retino-hipotalamică. Hipotalamusul sau o structură apropiată corelată este situsul candidat ca trigger pentru atacul acut din nevralgia migrenoasă.

Studii recente ale debitului sanguin regional prin PET (May *et al.*, 1998) au găsit în nevralgia migrenoasă 2 grupe de arii activate:

a) arii cunoscute ca fiind implicate în procesarea durerii sau răspunsul la durere, cum sunt: cortexul cingular insular şi talamusul,
b) arii activate specific în AVF, dar nu şi în alte cazuri de durere cefalică, în special ariile gris din hipotalamus.

Aceste date sugerează că sindroamele cefalalgice primare împart unele căi de procesare a durerii, dar în acelaşi timp se disting pe baza datelor de neuroanatomie funcţională cu arii de activare specifică pentru o anumită prezentare clinică.

Durerea acută în nevralgia migrenoasă induce şi o activare bilaterală în emisferele cerebeloase şi vermis – însă nu există încă date clinice care să susţină că leziunile cerebeloase sau stimularea cerebelului ar afecta senzaţia dureroasă la om.

În contrast cu migrena, nu s-a evidenţiat activarea trunchiului cerebral în timpul atacului acut comparativ cu perioada de repaus (Diener, 1997). Acest lucru merită a fi reţinut, deorece migrena şi AVF sunt adeseori discutate ca entităţi similare din moment ce unele medicamente (ergotamina şi sumatriptanul) sunt eficace în ambele. Aceste constatări susţin ideea expusă mai sus că dacă migrena şi AVF împart aceeaşi cale a durerii (inervaţie trigemino-vasculară), patogeneza acestora este diferită.

Scanned with OKEN Scanner

Arne *et al.* consideră că aria gris hipotalamică implicată în ritmul circadian şi ciclul somn – veghe constituie *primum movens* în atacul de nevralgie migrenoasă.

- De curând, unii cercetători atribuie AVF unui proces inflamator în sinusul cavernos şi venele tributare. Inflamaţia se presupune că ar oblitera curentul sanguin venos din sinusul cavernos de pe o parte, afectând astfel fibrele simpatice ce traversează regiunea (fibrele din jurul ACI intracraniene şi ramurilor sale). În conformitate cu această teorie, perioada acută se sfârşeşte când inflamaţia se rezolvă şi fibrele simpatice îşi revin total sau parţial – teorie bazată pe datele obţinute prin flebografia orbitară şi PET.

Blocajul drenajului venos este explicat de Afra *et al.* (1988), pe lângă inflamaţia locală, şi printr-o îngustare constituţională a regiunii sinusului cavernos – astfel măsurătorile craniometrice au arătat la aceşti pacienţi o fosă anterioară/mijlocie mai redusă (vezi morfotipul?) ca dimensiuni şi posibil o lojă cavernoasă mai îngustă.

Totuşi, dată fiind ritmicitatea circadiană şi unilateralitatea simptomatologiei, o cauză vasogenică pură nu poate explica întregul tablou clinic din nevralgia migrenoasă încât se poate presupune că modificările vasculare constatate la nivelul sinusului cavernos sunt mai degrabă epifenomene ale activării sistemului trigemino-vascular.

O reabordare radicală a fiziopatologiei AVF este în curs, întrucât se pare că, departe de a fi o tulburare primar vasculară, ea este o afecţiune a cărei geneză trebuie căutată în SNC în pacemakerul sau regiunile circadiene ale substanţei gris hipotalamice, aşa încât este mai corect astăzi a considera AVF ca o cefalee neuro-vasculară.

Diagnostic pozitiv: este pur clinic dar, deşi semiologia este evidentă încă din interogatoriu, diagnosticul de AVF întârzie în general mai mulţi ani, ceea ce denotă o slabă cunoaştere a acestei entităţi.

Diagnostic diferenţial: este necesar în primul rând cu migrena şi nevralgia facială (vezi tabelul 1).

Nu rareori însă algiile pot îmbrăca un caracter mixt – „cluster-tic syndrome" –, evoluţia unei AVF complicându-se cu o nevralgie homolaterală datorită unei hiperactivări trigeminale secundară condiţiilor vasomotorii locale.

Intricarea AVF cu migrena nu este nici ea excepţională (Serratrice, 1988). Poate fi vorba fie de alternanţă în cursul vieţii a unor crize tipice de AVF şi migrenă, fie de crize de AVF cu scotoame scintilante de la debut, cu scurte pierderi de conştienţă sau anomalii EEG în cursul crizei – „cluster migraine syndrome", ceea ce, de altfel, a şi dat naştere apelativului de nevralgie migrenoasă sub care mai sunt cunoscute AVF.

24.4.2. Tratament

Deşi bine individualizate sub aspect semiologic, AVF îşi aşteaptă încă descifrarea exactă amecanismului fiziopatologic. Ca urmare, există numeroase medicamente cu efect favorabil în nevralgia migrenoasă, fără însă ca modul lor de acţiune să fie perfect cunoscut. Astfel, cu toate diferenţele dintre migrenă şi AVF, cea mai mare parte a medicamentelor cu acţiune favorabilă este comună celor două afecţiuni. După cum se ştie, serotonina este implicată în patogenia migrenei, dar nu şi a AVF – ceea ce a dat naştere silogismului „serotonina nu este implicată în patogenia AVF, în timp ce antiserotoninergicele sunt eficiente".

Tratamentul AVF poate fi medical sau chirurgical.

Tratamentul medical cuprinde medicamente eficiente în criza dureroasă sau administrate profilactic în perioada activă a bolii.

Tratamentul chirurgical se recomandă, în general, atunci când crizele sunt rezistente la tratamentul medicamentos.

Tabelul 1. *Diagnosticul diferenţial al AVF cu migrena şi nevralgia facială*

	MIGRENA	AVF	NEVRALGIE FACIALĂ
Vârsta	Frecvent <30 ani	20-40 ani	>50 ani
Sex	1B/3F	4B/1F	2B / 3F
Timp de apariţie	Matinal	Noaptea/după-amiază	Zi/noapte
Prodroame	Digestive, psihice, vizuale, senzitive	–	–
Factori declanşatori	Endocrini, digestivi, meteorologici	Uneori alcool, expunere la căldură, anxietate	Uneori alcool *Trigger zone*
Debut	Progresiv, după prodroame	Câteva minute	Brusc
Topografie	Variabilă fronto-orbito-temporală, unilaterală, alternantă uneori	– fix orbitară iradiind temporal, frontal – strict unilaterală, totdeauna de aceeaşi parte	Unilateral pe una, două sau toate ramurile trigemenului
Caracterul durerii	Pulsatilă, exagerată de mişcare	Lancinantă, atroce, arsură	Lancinantă, fulgurantă
Semne de acompaniament	Corticale	Tulburări vasomotorii	Tic dureros al feţei
Ex. obiectiv, clinic şi paraclinic	Negativ	Tulburări vasosecretorii ±sdr. Horner	Negativ
Durată/sfârşit	Câteva ore, 1-2 zile, progresiv	15-180 minute	Secunde/1-2 minute Brusc
Intercritic	Asimptomatic	Asimptomatic	Asimptomatic
Frecvenţa acceselor	1-4/lună	1-6/24 ore	5-10/24 ore, uneori subintrante
Periodicitate	După factori declanşatori	Salve senzoriale de 2-12 săpt. acalmie luni/ani	Perioade dureroase cu remisiuni de luni/ani

Scanned with OKEN Scanner

24.4.3. Tratamentul algiilor vasculare ale feței

A. Tratament medical

În criză

1. Ergotamină 3 mg per os
   0,5 mg-1 mg aerosoli3
   1 mg parenteral
2. Inhalare de O_2 100% 7 l în 10-15 minute
3. Lidocaină intranazal
4. Sumatriptan 6 mg s.c.

Profilactic în perioada activă:

1. Methisergide (antiserotoninergic) 0,5 mg/zi→2 mg x 3/zi
2. Pizotifen 2-3 mg/zi
3. Ketotifen 1-3 mg/zi
4. Carbonat de litiu 600 mg→1200 mg/zi (litemie 1,2 mEq/l)
5. Prednison 75 mg/zi 5 zile, cu scădere la 3 zile
6. Indometacin 75-200 mg/zi
7. Naproxen 250-500 mg/zi
8. Antagoniști de calciu:
   – Verapamil 120 mg × 3/zi
   – Nifedipin 20 mg × 3/zi
   – Nimodipin 60-120 mg/zi
9. Valproat de sodiu 600-1200 mg/zi
10. Gagabapetin 300 mg × 3/zi → max 2400 mg/zi
11. Clonidina transdermic 5 mg în I săpt., 7,5 mg în a II-a săptămână

B. Tratament chirurgical

1. Gliceron sau anestezice locale în cisterna trigeminală și/sau ganglionul Gasser.
2. Rizotomie ganglion Gasser.
3. Rizotomie mare nerv pietros superior.
4. Liza ganglionului sfenopalatin prin radiofrecvență înaltă via abord infrazigomatic.
5. Secționare parțială rădăcina senzitivă V și ram intern VII bis.
6. Infiltrație nerv occipital cu ethylprednisolon sau lidocaină.

Tratamente ce nu se mai indică:

- Analgezice simple care pot face ineficace medicația profilactică
- Carbamazepin, fenitoin (cu excepția „cluster-tic syndrom")
- Blocanți ai beta-receptorilor și antidepresivele
- Tratament pe termen lung cu DHE
- Biofeedback, acupunctură, fizioterapie

Figura 3

Bibliografie selectivă

1. Albe-Fessard, Denise – *La douleur. Ses mecanismes et les bases de ses traitments*, Masson, Paris, 1996, pp. 85-94.
2. Anthony, M. – „The role of the occipital verv in unilateral headache", in F. Clifford-Rose (ed.), *Advances in Headache Research*, John Sibbey, London, 1987, pp. 257-262.

Scanned with OKEN Scanner

24.5. Nevralgii craniene

24.5.1. Nevralgia de trigemen

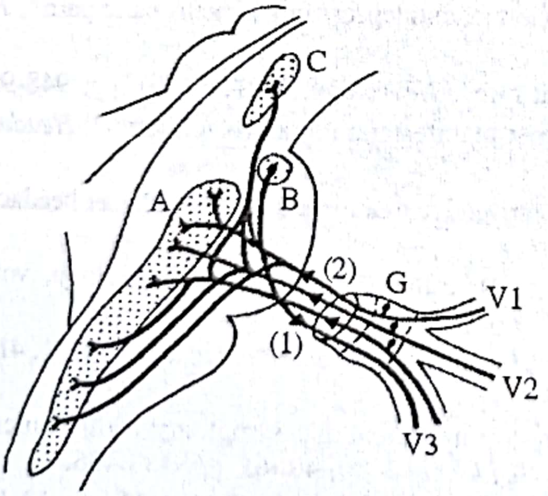
24.5.1.1. Nevralgia esenţială de trigemen

Termeni sinonimi: nevralgia facială, ticul dureros al feţei, maladia lui Fothergill.

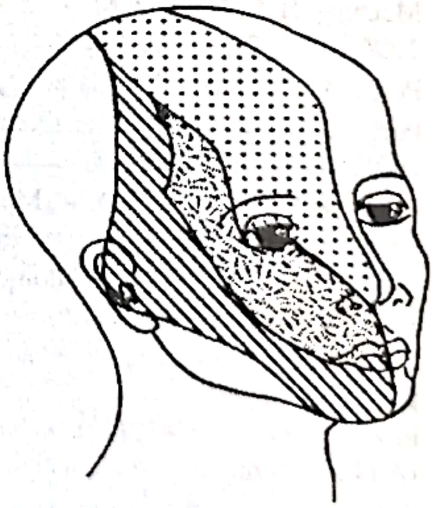
Definiţie: sindrom dureros al feţei caracterizat prin dureri violente, paroxistice, lancinante, unilaterale, cu durată de secunde sau minute, ce survin în salve, în teritoriul senzitiv de distribuţie al nervului trigemen (toate cele trei ramuri sau doar una sau două din ramurile acestuia).

Scurt istoric, epidemiologie:

- Arateus descrie ticul dureros al feţei în secolul I era noastră, iar Galen şi Avicena menţionează această afecţiune în Antichitate. În 1677, John Locke descrie caracterele clinice ale maladiei, iar în 1756, André o individualizează ca entitate clinică distinctă;
- nevralgia de trigemen (NT) este o afecţiune rară cu incidenţă de 5/100.000 şi prevalenţă 1,5/10.000;
- în 3/4 cazuri survine după 50 ani (pot fi afectaţi şi adolescenţii şi indivizii peste 90 ani);
- durerea este mai frecvent localizată pe 1/2 dreaptă a feţei;
- 2% din pacienţii cu NT au scleroză multiplă (SM), iar NT survine la 1% din pacienţii cu SM.



1) Contingentul motor cu origine în nucleul masticator (B) ajunge la ganglionul Gasser (G) şi formează nervul maxilar inferior (V_3); 2) fibrele senzitive al căror corp celular e în ganglionul Gasser (G) provin din nervul oftalmic (V_1), nervul maxilar superior (V_2), maxilar inferior (V_3) şi ajung la nucleul gelatinos (A) şi nucleul mezencefalic (C).



Nerv oftalmic

Nerv maxilar superior

Nerv maxilar inferior

Simptomatologie clinică

Simptomul dominant este durerea:

- Sediul – teritoriul nervului V, interesând în ordinea frecvenţei ramul maxilar (35-40%), ramul mandibular (20-29%), ramul oftalmic (4-10%) sau chiar 2 ramuri (V_2 şi V_3, mai rar V_2 şi V_1). Durerea poate iradia de la un ram la altul sau se poate generaliza. Durerea e aproape totdeauna unilaterală, foarte rar bilaterală sau alternantă (3-4%).
- Durata şi caracterul – durere paroxistică, în puseuri de intensitate mare (descrisă de bolnav ca „lovitură de pumnal", „şoc electric"), maximă în intensitate de la debut şi cu final abrupt. Survine în salve de câteva secunde sau minute, urmate de acalmie totală de secunde până la 1 minut, apoi din nou paroxism algic. Între paroxismele dureroase există intervale fără durere de săptămâni, luni sau ani.
- Elemente asociate – spasm palpebral, labial, rictus al hemifeţei, fenomene vegetative (hiperlăcrimare, hipersalivaţie, congestia hemifaciesului).
- Zone trigger – durerea e declanşată de simpla atingere a zonei trigger (zonă tegumentară sau mucoasă fără modificări patologice, a cărei excitare cu stimuli minimali declanşează durerea paroxistică). Zonele sunt localizate în regiunea periorală, nazolabială, mucoasele jugală şi gingivală. Bolnavul evită orice stimul sau manevră ce ar putea declanşa paroxismul algic (nu vorbeşte, nu se spală, nu se rade, nu se alimentează).

  Nu există modificări neurologice obiective în teritoriul nervului trigemen.

Etiopatogenie

Incomplet elucidată, încă în dezbatere. Au fost propuse 3 teorii:

1. *Teoria centrală* – presupune existenţa unei perturbări funcţionale a sistemului nervos central (SNC) sub forma unei hiperexcitabilităţi a nucleului nervului trigemen, de tip epileptiform. În favoarea acestei teorii ar pleda alura paroxistică a simptomatologiei şi eficacitatea anticonvulsivantelor.
2. *Teoria periferică* – presupune o perturbare funcţională a sistemului nervos periferic (SNP), la nivelul rădăcinii nervului V. Descărcările dureroase de tip nevralgic ar fi urmarea unor scurtcircuite datorate leziunilor de demielinizare segmentare ce apar pe traiectul nervului trigemen ca urmare a agresiunii exercitate de o serie de factori mecanici compresivi în contact cu nervul V (bucle arteriale, megadolicoartere, vene hipertrofiate) sau de factori hipoxici-ischemici (angulaţie anormală a rădăcinii posterioare a ganglionului Gasser la nivelul apexului pietros). Toate acestea ar conduce la crearea unor sinapse artificiale rapide între fibrele pentru tact şi cele ce conduc sensibilitatea dureroasă, determinând clinic paroxismul dureros.

   S-a presupus implicarea transmisiei efaptice sau generarea unor impulsuri ectopice din situsurile rădăcinii trigeminale la nivelul cărora ar exista conflicte vasculonervoase. Compresia radiculară ar determina şi o alterare a aferenţelor din fibrele senzitive, cu dezinhibiţia circuitelor pentru durere din nucleul trigeminal. Pentru această teorie pledează o serie de date anatomice (identificarea factorilor mecanici compresivi intra-operator), ca şi rezultatele favorabile obţinute după intervenţiile de decompresie.

   Această teorie nu explică însă eficienţa a numeroase alte procedee chirurgicale, dintre care unele produc leziuni ale rădăcinii sau ganglionului – aşa-zise leziuni controlate. Unii cercetători au sugerat că decompresia rădăcinii este suficientă pentru ameliorarea durerii via leziune nespecifică pe această rădăcină sau pe ganglion. S-ar părea că acest ultim mecanism e mai plauzibil deoarece:

a) multiple metode fizice de tratament ce determină lezarea rădăcinii trigeminale sau a ganglionului (compresia mecanică, compresia cu balon, rizoliza cu glicerol) sunt eficiente datorită unui element comun – trauma;
b) toate aceste procedee chirurgicale determină reactivarea virusului herpes simplex (HSV) din infecţia latentă a neuronilor ganglionului trigeminal (reactivare raportată la 27-94% dintre pacienţii supuşi rizotomiei trigeminale, compresiei cu balon, rizolizei cu glicerol şi la 50% din cei supuşi decompresiei microvasculare). Aceste date sugerează că procedurile fizice conduc la o alterare funcţională a neuronilor ganglionului trigeminal, concretizată prin alterarea transcripţiei neuronale ganglionare cu reactivarea ulterioară a HSV. Frecvenţa acestei reactivări ar putea fi mai mare dacă s-ar folosi metode mai sensibile de detectare („polymerase chain reaction"). S-ar părea deci că eficienţa acestor metode de tratament s-ar datora mai degrabă unei leziuni trigeminale controlate decât eliminării transmisiei efaptice sau generării impulsurilor ectopice.

3. *Teoria mixtă* – îmbină primele două teorii, implicând atât o hiperexcitabilitate a nucleului V, cât şi un factor mecanic periferic.

Diagnostic pozitiv – pe baza semnelor clinice. Sunt necesare explorări paraclinice pentru a elimina o patologie intracraniană – computertomografie şi rezonanţă magnetică nucleară craniocerebrale, arteriografie vertebrală, examenul LCR.

Diagnostic diferenţial:
1. nevralgia secundară de trigemen (tabelul 2)
2. nevralgii faciale atipice
3. nevralgia de glosofaringian
4. durerile dentare
5. artroza temporo-mandibulară
6. algii vasculare ale feţei
7. migrena.

Tabelul 2. *Diagnosticul diferenţial între nevralgia esenţială de trigemen şi nevralgia secundară de trigemen*

Caractere	Nevralgia esenţială	Nevralgia secundară
Vârstă	> 50 ani	toate vârstele
Sediu	unilateral, 1/2 ramuri	1/2/3 ramuri
Caracterul durerii	fulgurantă, salve, interval liber între crize	durere continuă surdă, accese mai puţin nete
Declanşare	zone „trigger"	fără zone „trigger"
Evoluţie	perioade de câteva săptămâni	adesea cronică, depinzând de cauză
Examen clinic	normal	hipo/anestezie V (cornee) ± atingere V motor ± alte semne
Tratament	carbamazepină, chirurgical	etiologic

Tratament:

I. Conservator:
1. medicamentos
2. blocaj chimic al sistemului trigeminal extracranian
3. termocoagularea
4. fizioterapie

II. Chirurgical:
1. clasic
2. modern:
   – metode percutane
   – decompresia microvasculară.

I. **Tratamentul conservator** – indicaţii:
- dureri recente (săptămâni, luni),
- puseuri rare de violenţă suportabilă,
- contraindicaţii chirurgicale.

1. **Tratamentul medicamentos**:

a) **Carbamazepina** (Finlepsin, Tegretol, Carbepsil)
- drogul de elecţie,
- administrare per os,
- doze progresiv crescătoare, 2-3 prize/zi,
- doza totală 200-1600 mg/zi (până la obţinerea efectului analgezic, apoi reducere progresivă a dozelor),
- mecanism – blocant al canalelor de Na^+, reduce excitabilitatea neuronilor din ganglionul Gasser,
- necesită supraveghere hematologică periodică,
- rezultate – 70% dispariţia/ameliorarea durerii, 15% rezistenţă la drog,
- răspunsul la drog tinde să scadă în timp, doza trebuie crescută după 4-6 luni,
- durata administrării – săptămâni/luni, în funcţie de cursul bolii,
- ameliorarea incompletă impune adăugarea de Baclofen 10 mg (se poate creşte la 10 mg × 3/zi),
- nivelul seric necesar iniţial pentru a ameliora durerea este de 6-12 μg/ml,
- limitat ca posibilitate de administrare la bătrâni (efecte secundare importante),
- efecte secundare: disfuncţii hepatice, ataxie, somnolenţă, ameţeli, oboseală, diplopie, confuzie (vârstnici), efecte idiosincrasice (leucopenie, agranulocitoză, rar anemie aplastică).

b) **Phenitoin** (Dyhidan, Dilantin)
- administrare per os,
- doze de 200-400 mg/zi,
- acelaşi mecanism de acţiune ca şi carbamazepina,
- terapia se începe în caz de ineficienţă a carbamazepinei la 1 săptămână de la întreruperea acesteia,
- nivelul seric terapeutic – 10-20 μg/ml,
- efecte secundare: ameţeli, diplopie (dispar la reducerea dozelor), ataxie, nistagmus, dizartrie (impun întreruperea tratamentului), efecte idiosincrasice (hipertrofie gingivală, anemie megaloblastică).

c) **Clonazepam** (Rivotril)
- doze de 0,1 mg/kg/zi

d) **Chlorphenazin** (Maolate)
- doze de 400-800 mg/zi (excepţional până la 2400 mg/zi),
- în asociere sau nu cu alte droguri (carbamazepin sau phenitoin),
- efecte secundare: ameţeli.

e) **Baclofen** (Lioresal)
- doze de 5 mg × 2/zi, se creşte cu 5-10 mg la fiecare 2-3 zile până la maxim 30-80 mg/zi,
- asociat la carbamazepin,
- efecte secundare: ameţeli, slăbiciune, greaţă, vărsături.

f) **Lamotrigina** (Lamictal)
- administrare per os,
- doza iniţială de 25 mg/zi, creştere progresivă de 25 mg/zi la fiecare 3 zile până la maxim 400 mg/zi,

- efectul terapeutic e proporţional cu doza utilizată oral,
- mecanism de acţiune – multiple, inclusiv blocarea canalelor de Na^+,
- efecte secundare: rush cutanat,
- nu s-a stabilit încă o doză optimă sau un nivel plasmatic optim necesar a fi obţinut. Fiecare pacient trebuie tratat individualizat, cu un grafic de creştere lentă progresivă a dozelor până se obţine un răspuns definit clinic, acea doză fiind necesar a fi menţinută,
- nu se produce inducţie metabolică.

g) **Gabapentin** (Neurontin)
- doza de 300 mg/zi iniţial, se creşte cu 300 mg la fiecare 2-3 zile până se obţine dispariţia durerii; unii pacienţi au tolerat 4000-6000 mg/zi, majoritatea au însă efecte secundare la 1500-1800 mg/zi,
- efectul se instalează la 3-4 zile după debutul terapiei, iar dispariţia sau reducerea semnificativă a durerii survine în 2 săptămâni de la începerea terapiei,
- mecanism de acţiune: desemnat ca analog GABA, dar nu interacţionează cu receptorii pentru GABA; creşte cantitatea totală de GABA în creier; modulează căile centrale ale durerii (inclusiv scăderea sintezei de glutamat în fibrele nociceptive aferente sau descendente),
- efecte secundare: ameţeli, confuzie mentală, tulburări de echilibru.

S-au mai folosit cu rezultate incerte:
- antiinflamatorii nesteroidiene,
- vasodilatatoare,
- corticoterapie în doze mici,
- acetazolamida,
- amitriptilina,
- pimozide 4-12 mg/zi (cazuri refractare),
- valproat de Na,
- misoprostol (recent).

2. **Blocaj chimic al sistemului trigeminal extracranian**
- substanţe utilizate: xilină, procaină, alcool, fenol,
- efecte: suprimă durerea pe o perioadă variabilă (ex.: 10-14 luni în cazul alcoolizării),
- indicaţii: cazuri recente, cu localizarea durerii pe o ramură şi la care se poate evidenţia o zonă trigger,
- metode folosite:

a) blocajul (alcoolizarea) ganglionului Gasser – la bolnavi ce au contraindicaţie chirurgicală
   - efecte secundare importante: disestezie, hemianestezia feţei, keratită neuroparalitică, vertij temporar prin perforare şi injectare accidentală a drogului în canalul auditiv (perforarea părţii condrale).

b) chimioliză radiculară retrogasseriană – selectivitate mai bună, efecte secundare mai reduse

Pentru stabilirea locului de injectare a agentului neurolitic se foloseşte blocul diagnostic utilizând un anestezic (mepivacaină 1-2%).

Repetarea efectuării de blocuri cu agenţi neurolitici determină degenerarea ţesuturilor perineurale. Agentul trebuie injectat lent pentru a evita infiltrarea ţesuturilor învecinate.

3. **Termocoagularea** – metoda percutană Sweet
- se obţine o topografie selectivă a analgeziei V_1, V_2 sau V_3 în funcţie de poziţionarea electrodului folosit;

Scanned with OKEN Scanner

- necesită anestezie, ulterior se cateterizează foramen ovale, se introduce electrodul la nivelul obrazului (la 3 cm în afara comisurii bucale), se trece prin fanta pterigomaxilară;
- leziunea termică (60-80 °C) afectează mai ales fibrele Aδ şi C de mic calibru comparativ cu fibrele mielinizate (permite păstrarea sensibilităţii tactile a feţei);
- avantaje: evită abordul chirurgical în fosa posterioară; vindecare imediată 85-100%;
- dezavantaje: precizia topografică nu e absolută; poate determina hipoestezie corneeană, tulburări senzitive la faţă, paralizie de oculo-motori, anestezie dureroasă, cale falsă în găurile rupte sau canalul carotidian; dureri de dezaferentare în caz de repetare a procedurii.

4. **Fizioterapie** – ionizări cu aconitină,
   - iradierea ganglionului Gasser.

   S-au mai încercat:
   - acupunctură,
   - utilizare de stimulator nervos electric transcutan cu autoaplicare, reglat la intensitate nociceptivă,
   - analgezia opioidă ganglionară locală pe ganglionul cervical superior sau ganglionul sfenopalatin cu buprenorphine 0,045 mg/injecţie (serie de cel puţin 5 injecţii),
   - crioterapie – blocarea periferică a ramurilor trigeminale, efectuată sub anestezie locală, produce crionecroza ramurii nervoase afectate (iniţial rezultate bune, apoi recăderi),
   - terapii combinate (ex.: acupunctură + carbamazepin + analgezie opioidă ganglionară locală).

II. Tratamentul chirurgical

1. clasic
   - rizotomia retrogasseriană pe cale subtemporală extradurală (abandonată actual),
   - rizotomie selectivă juxtapontină în unghiul pontocerebelos cu secţionarea selectivă a fibrelor nociceptive în 2/3 infero-externe rădăcinii,
   - tractotomia trigeminală pontină şi retrogasseriană,
   - talamotomie stereotaxică.
2. modern:
   a) metode percutane,
   b) decompresia microvasculară,
   c) radiochirurgia cu gamma-knife.

   Tipul de intervenţie recomandat la un pacient variază în funcţie de:
   - centrul operator,
   - avantajele şi dezavantajele implicate de o anumită tehnică,
   - experienţa neurochirurgului,
   - vârsta pacientului (la vârstnici, proceduri simple).

   Indicaţiile terapiei chirurgicale:
   - eşecul terapiei conservatoare,
   - efecte toxice la medicamente ce impun oprirea terapiei medicamentoase,
   - alternativă a terapiei medicamentoase când pacientul refuză să urmeze un program medical adecvat.

   a) Metode percutane, tipuri de proceduri:
      1. ganglioliza trigeminală percutană prin radiofrecvenţă,
      2. rizotomia retrogasseriană percutană cu glicerol,
      3. microcompresia percutană cu balon,

4. injecţie percutană de adriamicină şi utilizarea transportului axonal activ determinând liza fibrelor nociceptive până în trunchiul cerebral.

b) Decompresia microvasculară
   - se identifică o buclă arterială sau alt vas ce comprimă nervul V, se îndepărtează structura vasculară de nerv prin interpunerea unui petec de polytetrafluoroethylene (Teflon) sau a unui burete de Ivalon.

c) Radiochirurgia cu gamma-knife: se presupune că dacă transmisia efaptică la locul demielinizării segmentare e mecanismul de bază al NT, atunci radiochirurgia are suficientă energie pentru a inactiva această transmisie electrică patologică, dar insuficientă pentru a afecta conducerea axonală normală.

O dată stabilit diagnosticul de nevralgie esenţială de trigemen, se poate utiliza următorul protocol de tratament (fig. 2).

24.5.1.2. Nevralgia secundară de trigemen

Frecvenţă: 2% din cazurile de NT

Simptomatologie:
- dureri continue de mică intensitate
- localizarea durerii pe întreg hemifaciesul
- pe fondul dureros continuu survin paroxismele algice
- sunt prezente:
  - tulburări obiective de sensibilitate în teritoriul nervului V
  - dureri la compresiunea punctelor de emergenţă a ramurilor nervului V
  - semne de lezare a nervului V motor şi a altor nervi cranieni (VI, VII, VIII, nervii bulbari).

Localizarea leziunii: ganglionul Gasser, nervul trigemen, ramurile periferice.

Cauze: leziuni organice ale nervului V.

Tumori:

- extracraniene ale capului şi gâtului cu extindere perineurală şi producere de neuropatie trigeminală sau efect compresiv direct (adenocarcinoame chistice, carcinoame suamoase de nasofaringe, orofaringe, glande salivare, cavităţi paranazale);
- bază de craniu:
  - fosa cerebrală mijlocie (meningioame de cavum Meckel, schwanom de ganglion Gasser, tumori epidermoide paratrigeminale, lipoame),
  - fosa cerebrală posterioară (neurinom de acustic, de trigemen, meningioame, tumori epidermoide, metastaze);
- intracraniene (adenom pituitar, gliom de trunchi cerebral)
  - vasculare: malformaţii arteriovenoase, anevrisme de arteră carotidă internă sau de trunchi bazilar
  - infarcte de trunchi cerebral (rar)
  - traumatisme: faciale, dentare, bază de craniu
  - toxice
  - inflamatorii şi infecţioase: sinuzite, abcese dentare, parazitoze (cisticercoza), postherpes zoster
  - alte cauze: siringobulbia, scleroza multiplă
  - cauze rare: malformaţie Arnold Chiari, osteom de stâncă temporală, neuropatie trigeminală senzitivă inflamatorie idiopatică.

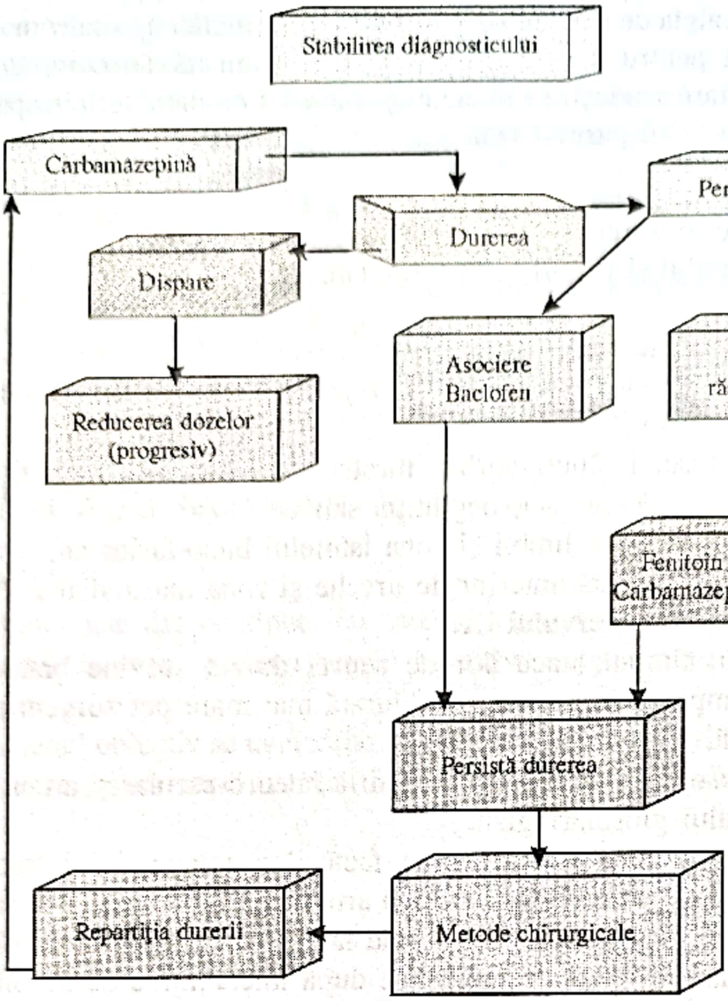


Figura 2. *Algoritm de tratament al nevralgiei esenţiale de trigemen*

Diagnostic:
- clinic, se completează cu examenele paraclinice – explorări neuroimagistice (computer-tomografie craniocerebrală, rezonanţă magnetică nucleară de înaltă rezoluţie cu secţiuni coronale şi axiale), examenul LCR, arteriografie vertebrală, examene biologice, imunologice;
- potenţiale evocate;

Tratament: etiologic.

24.5.2. Nevralgia de nerv glosofaringian

24.5.2.1. Nevralgia esenţială de nerv glosofaringian

Termeni sinonimi: nevralgie vagoglosofaringiană

Definiţie: afecţiune caracterizată prin crize de durere severă, de durată scurtă, cu început şi sfârşit brusc, durerile fiind situate la baza limbii, la nivelul istmului buco-faringian şi având caracter lancinant sau fulgurant.

Epidemiologie:
- afecţiune rară, 1 caz de nevralgie de nerv IX la 100 cazuri de nevralgie de nerv V,
- debutează în 43% din cazuri înainte de 50 ani,
- în majoritatea cazurilor durerea este unilaterală,

- se poate asocia cu nevralgia de trigemen; a fost propus termenul de sindrom de disfuncţie hiperactivă combinată pentru a defini afecţiunea determinată de compresii vasculare multiple în zona de intrare sau ieşire a rădăcinilor nervilor cranieni (clinic apare asocierea nevralgiei de V, IX cu hemispasmul facial).

Simptomatologie

Simptomul dominant este durerea.

Sediul durerii: baza limbii şi istmul buco-faringian, iradiind spre unghiul mandibulei şi urechea homolaterală.

Durată şi caracter: durerile sunt violente, survin repetitiv în salve care se prelungesc minute sau ore; frecvenţa crizelor este variabilă, repetarea crizelor survenind la intervale de săptămâni, luni sau chiar ani.

Factori declanşatori: tuse, strănut, vorbit, mestecat, căscat, râs, deglutiţia lichidelor sau alimentelor prea calde sau prea reci, deglutiţia salivei.

Zone trigger: localizate la baza limbii şi zona istmului buco-faringian, canalul auditiv extern, regiunea tegumentară situată anterior de ureche şi zona mastoidiană. Nu se găsesc modificări obiective în teritoriul nervului IX.

Elemente asociate: în timpul atacurilor de scurtă durată survine bradicardia, bloc cardiac complet sau incomplet; în atacurile cu durată mai mare pot surveni stop cardiac, paloare, confuzie, sincopă, convulsii.

Etiopatogenie: se presupune existenţa unui conflict neurovascular şi a unui sindrom de hiperexcitabilitate a nervului glosofaringian.

Argumentele sunt: anatomice (identificarea factorilor compresivi intraoperator sub forma unei artere cerebeloase posteroinferioare sau artere vertebrale ectaziate sau cu leziuni importante de ateroscleroză, sau a unui plex coroid lateral în ventriculul IV protruzionând excesiv prin gaura Luschka) şi rezultate favorabile după intervenţiile de decompresie.

Pentru explicarea simptomatologiei asociate (tulburările cardiovasculare) se presupune că impulsurile iradiază din nervul glosofaringian via tractul solitar către nucleul dorsal al vagului determinând bradicardie reflexă, bloc cardia sau existenţa unei hiperexcitabilităţi a nucleului vagal.

Diagnosticul pozitiv este clinic. Explorările paraclinice vor elimina cauza unei eventuale nevralgii secundare de glosofaringian.

Tratament:

I. conservator
II. chirurgical

I. **Tratamentul conservator:**

1. Aplicarea unei soluţii de cocaină de 10% sau a altor anestezice de suprafaţă în regiunea tonsilară sau faringiană afectată (metodă test, proba e considerată pozitivă dacă durerea dispare 1-2 ore şi pacientul poate bea, mânca, poate suporta atingerea zonelor trigger fără durere).
2. Tratamentul medicamentos
   a) **Carbamezepina**
   b) **Phenitoina**
   c) **Gabapentinul**

   Aceste droguri sunt utilizate după aceeaşi schemă ca şi cea din NT.

   d) **Ketamina**:
   - mecanism: blocant al receptorilor NMDA, hiperactivitatea în neuronii nociceptivi centrali ar fi dependentă de activarea receptorilor NMDA
   - doza 60 mg/zi în 6 prize

Scanned with OKEN Scanner

II. Tratament chirurgical

1. Metode percutane:
   - termocoagularea controlată a ganglionului Andersch
   - termocoagularea prin radiofrecvenţă a nervului IX la nivelul foramenului jugular
2. Metode clasice:
   - secţionarea intracraniană a nervului IX (inclusiv a rădăcinilor vagale rostrale)
   - avulsia nervului prin intervenţie extracraniană
3. Decompresia microvasculară: – craniectomie subocipitală
   - identificarea conflictului neurovascular cu ridicarea ansei arteriale şi fixarea acesteia la dura mater a stâncii temporale.

Sincopele ce apar în tabloul nevralgiei vagoglosofaringiene necesită implantarea unui pacemaker.

24.5.2.2. Nevralgia secundară de nerv glosofaringian

Simptomatologie:

- dureri atenuate dar continue, cu aceeaşi topografie ca în nevralgia esenţială
- pe fondul dureros continuu survin paroxisme algice care nu ating însă intensitatea durerilor primitive
- la examenul obiectiv se evidenţiază semne de deficit în teritoriul nervului IX şi semne de afectare a altor nervi cranieni bulbari şi/sau ale structurilor trunchiului cerebral.

Cauze:

- tumori:
  - infiltrative de bază de craniu,
  - neurinoame,
  - meningioame,
- arahnoidite cerebrale,
- infecţii (amigdaliene, faringiene),
- traumatisme craniene,
- anevrisme.

Diagnosticul clinic va fi confirmat de investigaţiile paraclinice: examen ORL, radiografie de craniu, computertomografie craniocerebrală, examene biologice, imunologice etc.

Tratamentul este etiologic.

Bibliografie selectivă

1. Adams, R.D., Victor, M. – „Diseases of the cranial nerves", in *Principles of Neurology*, 6th ed., McGraw-Hill, 1993, pp. 1370-1386.
2. Arbit, E., Krol, G. – „Percutaneous radiofrequency neurolysis guided by computed tomography for the treatment of glossopharyngeal neuralgia", *Neurosurgery*, 1991, 29 (4), pp. 580-582.
3. Bekkelund, S.I. – „Are headache patients who initiate their referral to a neurologist satisfied with the consultation? A population study of 927 patients – the North Norway Headache Study (NNHS)", *Fam. Pract.*, 2001, 18 (5), pp. 524-527.
4. Boerman, R.H., Maassen, E.M., Jooesten, J. – „Trigeminal neuropathy secondary to perineural invasion of head and neck carcinomas", *Neurology*, 1999, 53, p. 1.
5. Bigo, A., Fénelon, G., Guillard, A. – *La névralgie du glosso-pharyngien. A propos d'un cas*, Sem Hôp, Paris, 1987, 63 (42), pp. 3271-3273.

CAPITOLUL 25

DUREREA OCULARĂ ŞI PERIOCULARĂ

Dorin Chiseliţă

25.1. Introducere. Cauzele durerii oculare şi perioculare

Durerea oculară şi perioculară reprezintă o problemă comună în practica medicală care, nu de puţine ori, generează dificultăţi diagnostice şi terapeutice.

Stimulii nocivi tisulari sunt transmişi de la nivelul receptorilor periferici, prin intermediul unor căi specifice, spre sistemul nervos central şi cortexul senzorial. Căile specifice pentru fibrele senzoriale de la nivelul capului şi gâtului sunt reprezentate de nervul trigemen (nervul V), precum şi de nervii cranieni VII, IX, X. Ca şi în alte teritorii, şi în sfera oculoorbitară apar două tipuri majore de durere:

- durerea intensă, transmisă prin intermediul fibrelor scurte mielinizate de tip A delta;
- durerea surdă, cronică, transmisă prin intermediul fibrelor scurte nemielinizate tip C.

Cauzele durerii oculare şi perioculare pot fi sistematizate (*apud* Tang şi Pardo, 1996, modificat) în:

1. durere legată de patologia globului ocular şi a nervului optic;
2. durere legată de patologia orbitei şi a conţinutului său orbitar extraocular;
3. durere oculară şi perioculară în sindroamele de vecinătate;
4. durere de cauze necunoscute prezentă în teritoriul oculoorbitar (condiţii patologice neclasificabile).

Tabelul 1. *Cauzele durerii oculare şi perioculare*

A. Patologia globului ocular şi a nervului optic

I. afecţiuni corneene:
- keratite
- eroziuni corneene posttraumatice
- keratoconjunctivita sicca

II. sclerite

III. uveite

IV. glaucoame
- atacul acut de glaucom
- glaucomul subacut

- glaucoame secundare:
  - neovascular
  - posttraumatic
  - de origine cristaliniană (facomorfic, facolitic)
  - procese tumorale sau procese inflamatorii

V. astenopia acomodativă
VI. spasmul acomodativ
VII. ischemia oculară
VIII. neuropatiile optice inflamatorii

B. Patologia orbitei şi a conţinutului său extraocular

I. pseudotumorile inflamatorii
II. tromboflebita orbitară
III. miozitele
IV. celulitele orbitare
V. tumorile primare şi secundare ale orbitei
VI. trohleita

C. Sindroamele de vecinătate

I. piele – celulitele faciale
II. vase – arterita temporală
III. nervi
– herpes zoster oftalmic
– nevralgia trigeminală
– marea nevralgie occipitală
– sindromul paratrigeminal Raeder
– migrena
IV. muşchi – sindromul dureros al disfuncţiei miofasciale
V. oase – osteomielita secundară
VI. sinusuri
– sinuzitele
– mucocelul frontal sau etmoidal
– tumorile sinusale
VII. urechi
VIII. dinţi

D. Condiţii patologice neclasificabile

I. oftalmodinia periodică
II. sindromul de fotooculodinie
III. durerea funcţională

25.2. Bazele neuroanatomice şi patofiziologice ale durerii

Corneea şi sclera deţin o bogată reţea nervoasă senzorială; conjunctiva are o inervaţie redusă, ceea ce explică caracterul moderat al durerii de cauză conjunctivală. Irisul şi coroida deţin o reţea nervoasă de tip senzorial foarte redusă. Muşchiul ciliar nu are inervaţie senzorială, spre deosebire de corpul ciliar, care este foarte bine inervat. Aceasta explică prezenţa

fenomenelor iritative când este afectată rădăcina irisului sau reţeaua trabeculară. Toate aceste structuri sunt inervate de ramul nazociliar al diviziunii oftalmice a nervului trigemen.

Senzaţia dureroasă în orbită este determinată de stimularea directă sau de combinarea unor factori variaţi (vasodilataţie, distorsiune tisulară, iritaţia chemoreceptorilor etc.).

Inervaţia senzorială a orbitei este asigurată de nervul trigemen prin ramul oftalmic şi ramul maxilar.

Ramul oftalmic este compus dintr-o porţiune cavernoasă şi trei ramuri : frontal, lacrimal şi nazociliar. La rândul său, *nervul frontal* se divide în trei ramuri : supraorbitar (inervează fruntea, scalpul, pleoapa superioară şi mucoasa sinusului frontal), supratrohlear (inervează jumătatea internă a pleoapei superioare şi conjunctivei) şi infratrohlear, cu cele două subdiviziuni (internă şi externă).

Nervul lacrimal inervează pielea şi conjunctiva adiacentă glandei lacrimale ; el se anastomozează cu nervul zigomatic (derivă din diviziunea maxilară) şi reprezintă calea parasimpatică postganglionară destinată glandei lacrimale.

Nervul nazociliar asigură inervaţia senzorială pentru peretele ocular, sinusul sfenoidal şi etmoidal, mucoasa nazală, pielea nasului, structurile orbitare mediane şi inferioare, pleoapa şi zona infratrohleară.

Diviziunea maxilară a nervului trigemen are o porţiune cavernoasă şi se divide în nervul zigomatic şi nervul infraorbitar. *Nervul zigomatic* are ramuri temporale şi faciale ; *nervul infraorbitar* asigură inervaţia senzorială a pielii pleoapei inferioare, porţiunea medie a feţei şi buza superioară. Ramurile intracraniene ale nervului infraorbitar asigură inervaţia senzorială a durei şi a vaselor din fosa craniană medie.

Diverse afecţiuni care interesează sinusul cavernos şi meningele determină dureri oculare şi perioculare.

Durerea cauzată de artrita cervicală poate avea şi localizare orbitară, datorită sinapselor dintre fibrele cervicale aferente şi fibrele cervicale aparţinând nervului trigemen.

Sinuzitele produc durere pe tot teritoriul de distribuţie a nervului trigemen ; astfel, diviziunea oftalmică a acestuia asigură inervaţia senzorială a sinusului frontal, iar ramurile nazociliare inervează sinusul etmoidal anterior. Diviziunea maxilară inervează majoritatea celulelor etmoidale posterioare, sinusul sfenoidal şi sinusul maxilar.

Atunci când centrii corticali nu pot distinge originea periferică a durerii, aceasta poate să apară în zone situate la distanţă de aria afectată. Spre exemplu, stimularea mucoasei nazale sau sinusale determină durerea care pare să provină de la diviziunea oftalmică sau maxilară a nervului trigemen.

În producerea durerii sunt implicate şi mecanisme periferice ; astfel, aminele vasoactive participă la producerea senzaţiei dureroase în sinusuri, iar substanţa P produce durere în mucoase. Substanţa P nu este transportată numai spre sistemul nervos central, ci şi spre periferie, unde este eliberată atât la nivelul capătului central, cât şi a celui periferic al neuronului senzorial.

25.2.1. Durerea legată de patologia globului ocular şi a nervului optic

25.2.1.1. Afecţiuni corneene

Corneea este o structură ce posedă o inervaţie senzorială abundentă, fapt ce explică prezenţa durerii într-o multitudine de afecţiuni care interesează epiteliul cornean. Durerea nu are

trăsături cu valoare diagnostică, dar este prezentă în mod constant în contextul sindromului iritativ al segmentului anterior al ochiului, care include şi blefarospasm, fotofobie, hiperlăcrimare.

Ea apare în *keratitele infecţioase* bacteriene, virale, fungice, parazitare.

În keratitele bacteriene durerea poate fi intensă sau moderată, variind de la senzaţia de arsură, care impune administrarea de analgezice pe cale sistemică (până când se precizează diagnosticul), până la o uşoară jenă de corp străin. Durerea este mai importantă când leziunea este mai superficială, mai întinsă şi situată spre periferia corneei.

În keratitele virale şi keratitele fungice durerea nu îmbracă trăsături specifice.

În keratitele herpetice superficiale durerea este intensă la primul atac, iar la următoarele episoade de recurenţă intensitatea ei scade (senzaţie de corp străin, uşoară iritare) şi deseori este înlocuită de hipoestezie corneană. În keratitele herpetice profunde, durerea îmbracă trăsături extrem de variate, dificil de interpretat, mai ales atunci când procesele citolitice coexistă cu cele reparative.

În keratitele cu Acanthamoeba, durerea oculară este intensă şi depăşeşte severitatea leziunii obiective ; ea este legată de prezenţa inflamaţiei şi infiltraţiei terminaţiilor nervoase de către amoeba (keratonevrita radială).

Durerea oculară are trăsături variabile în *keratitele noninfecţioase*. Astfel, în keratita punctată Tygeson sau în keratoconjunctivita limbică superioară, durerea este redusă şi induce senzaţie de corp străin. În ulcerul Mooren (afecţiune autoimună) durerea este intensă, continuă şi în discordanţă cu întinderea leziunii. În contrast, în keratita neurotrofică durerea este foarte redusă, în ciuda unor leziuni corneene întinse.

În keratoconjunctivitele alergice (keratoconjunctivita flictenulară şi keratoconjunctivita primăvăratică), durerea oculară nu are caractere specifice, fiind prezentă sub forma unei senzaţii de corp străin ; de altfel, în alergiile suprafeţei oculare simptomul cardinal îl reprezintă pruritul şi nu durerea.

O menţiune specială merită durerea din eroziunile corneene şi din keratoconjunctivita sicca.

În *eroziunile corneene posttraumatice*, asociate cu distrofii corneene sau diabet, durerea este intensă şi apare cel mai frecvent în cursul dimineţii, la trezire. Epiteliul cornean vulnerabil (anoxie, hipercapnie, edem) este uşor detaşat la deschiderea bruscă a pleoapelor. Durerea variază în intensitate în raport cu extinderea leziunii şi cu susceptibilitatea individuală. În raport cu severitatea leziunii, durerea se poate autolimita în câteva minute sau zile ; absenţa ei corelează într-un grad înalt cu tendinţa la vindecare, la extindere sau recurenţă a eroziunii. Măsurile terapeutice sunt direcţionate spre accelerarea procesului de reepitelizare normală (pansament ocular, lentile de contact terapeutice, lubrifiante, cicatrizante). Administrarea topică de anestezice de contact justificată doar de reducerea tranzitorie a durerii oculare este periculoasă ; ea riscă să antreneze o keratopatie toxică ce accelerează disrupţia celulelor epiteliale, reduce turnoverul celular şi, implicit, întârzie vindecarea eroziunii.

Un tip particular de eroziune corneană este reprezentat de abrazia intenţionată a corneei, care se realizează în principal când există deficite ale membranei bazale anterioare sau pentru pregătirea corneei în vederea ablaţiei stromale care se practică în scop refractiv (chirurgia refractivă a corneei cu laserul excimer) sau terapeutic (fotokeratectomia terapeutică cu laserul excimer). Această manevră este controlată, presupune o ablaţie epitelială fie completă, fie până în zona unde aderenţele sunt normale, iar vindecarea este rapidă. În ablaţiile stromale efectuate cu laserul excimer în care epiteliul cornean nu este prezervat, durerea postoperatorie este intensă în primele 24 de ore şi necesită analgezice administrate sistemic şi/sau antiinflamatoare nesteroidiene administrate topic (diclofenac).

În *keratoconjunctivita sicca*, durerea oculară este prezentă sub forma unei senzaţii de corp străin, de arsură, de înţepătură şi se însoţeşte de senzaţie de ochi uscat, fotofobie,

Scanned with OKEN Scanner

oboseală oculară. Aceste simptome pot fi mai intense dimineaţa la trezire (în cursul nopţii secreţia reflexă este absentă, iar cea bazală devine subliminală) sau în cursul zilei, când durerea este exacerbată de condiţiile de mediu (umiditate scăzută în mod natural sau încăperi aclimatizate) sau de activitatea cotidiană (de exemplu, efortul vizual pentru cei care lucrează pe computer este mai important, rata clipirii este mai redusă, iar viteza de evaporare a lacrimilor este mai accentuată).

25.2.1.2. Scleritele

Sunt inflamaţii distructive ale sclerei care generează durere oculară ce se extinde şi în ţesuturile vecine. Durerea este simptomul dominant în sclerite, exceptând scleromalacia perforans. De cele mai multe ori ea este localizată la ochi, dar în 66% din cazuri este mai difuză şi se propagă spre obraz, tâmple, sinusuri. Ea poate să fie foarte intensă, împiedică pacientul să doarmă, se însoţeşte de o stare de rău general şi este diminuată temporar de administrarea de analgezice. Durerea este severă la pacienţii cu sclerită necrozantă progresivă. Sunt citate în literatură cazuri când îndepărtarea globului ocular a fost justificată de acest simptom. Durerea implică dificultăţi diagnostice în scleritele posterioare când vederea nu este afectată şi când nu au apărut manifestări oftalmoscopice sugestive ; de multe ori aceşti pacienţi sunt îndrumaţi spre neurolog. În scleritele posterioare, durerea iradiază spre vârful orbitei şi regiunile perioculare.

Durerea este cauzată de distensia terminaţiilor nervoase senzoriale prin edem ; în scleritele necrozante durerea este intensă, progresivă de la o zi la alta şi este generată de distrucţia terminaţiilor nervoase.

25.2.1.3. Uveitele

Sunt inflamaţii ale tunicii medii vasculare a ochiului. Dintre toate structurile uveale (iris, corp ciliar, coroidă), doar corpul ciliar este inervat abundent, iar durerea din uveite este cauzată cel mai des de către spasmul muşchiului ciliar. Corpul ciliar este inervat de ramuri ale nervului trigemen – de aceea, în mod curent, durerea din uveite iradiază din ochi spre ureche, dinţi şi sinusuri. În uveitele anterioare acute, durerea este prezentă în mod curent ; în uveitele intermediare şi posterioare durerea nu este nici importantă, şi nici frecvent întâlnită ; ea îmbracă uzual caracterul unui disconfort ocular redus, persistent, cauzat de atingerea terminaţiilor nervoase coroidiene. Cel puţin în uveitele anterioare şi intermediare durerea poate fi diminuată prin administrarea de cicloplegice, care anulează spasmul muşchiului ciliar.

25.2.1.4. Glaucoamele

25.2.1.4.1. Atacul acut de glaucom

Creşterea bruscă şi importantă a presiunii intraoculare asociată cu ischemia corpului ciliar determină durere oculară. Durerea poate avea intensitate moderată, dar deseori este foarte intensă şi se însoţeşte de fenomene reflexe (greaţă, vărsături). De cele mai multe ori este localizată sau se extinde la nivelul hemifaciesului de aceeaşi parte ; foarte rar durerea oculară se însoţeşte şi de durere în hipocondrul drept, generând confuzii diagnostice şi terapeutice importante. În acest sens sunt relevante două situaţii clinice :

- pacient la care simptomatologiei oculare (durere importantă, halouri colorate în jurul surselor de lumină) i se asociază o simptomatologie gastrointestinală (durere în hipocondrul drept, greaţă, vărsături) ; elucidarea diagnosticului de atac acut de glaucom şi etichetarea situaţiei clinice drept colică biliară poate să antreneze recomandarea medicaţiei antispastice, care agravează atacul de glaucom prin creşterea presiunii intraoculare şi întârzie decizia terapeutică adecvată.
- pacienţi la care li s-au extras 2-3 dinţi pentru durere în hemifacies ; durerea a cedat doar după ce s-a determinat presiunea intraoculară şi s-a efectuat un examen oftalmologic complet ce a impus tratamentul atacului de glaucom (Joseph, 1999). În situaţii similare, alţi pacienţi cu atac acut de glaucom şi-au pierdut vezicula biliară, apendicele şi... ochiul. Este util să reamintim elementele cardinale care sugerează diagnosticul de atac acut de glaucom :
  - *Simptome* : durerea oculară şi perioculară, halouri în jurul sursei luminoase, reducerea marcată a vederii, greaţă, vărsături.
  - *Semne clinice* : creşterea presiunii intraoculare (globul ocular este dur la palpare), pupila este areflexică, în midriază medie, congestie perikeratică, edem cornean.

Trebuie menţionat că tabloul clinic descris nu necesită echipament sofisticat, iar diagnosticul de atac de glaucom este accesibil oricărui medic practician. În consecinţă, practicianul neoftalmolog trebuie să aibă în vedere trei aspecte :
- să evite utilizarea de medicamente care ar bloca spasmul muşchiului ciliar, cunoscut fiind faptul că în patologia imflamatorie a segmentului anterior acesta este responsabil de durerea oculară ; aşadar nu trebuie administrate cicloplegice (atropină şi derivaţi) şi midriatice (fenilefrină şi derivaţi) ;
- să iniţieze, fără riscuri, tratamentul atacului acut de glaucom : scăderea presiunii intraoculare poate fi obţinută prin administrarea sistemică de acetazolamidă (două tablete de ederen) sau mai bine acetazolamidă i.v. (500 mg) ; imediat acest pacient trebuie dirijat spre un serviciu oftalmologic competent ;
- dacă durerea oculară nu se reduce, se pot recomanda analgezice pe cale sistemică.

25.2.1.4.2. Glaucomul subacut

Închiderea intermitentă a unghiului iridocornean determină aceeaşi simptomatologie clinică ca şi atacul acut de glaucom, diferenţa constând în intensitatea mai redusă a acestora ; episoadele dispar spontan, dar se repetă cu o frecvenţă mai crescută decât cea a atacului acut de glaucom. Simptomele sunt în relaţie directă cu bruscheţea închiderii unghiului camerular şi cu nivelul presiunii intraoculare ; se înţelege că atunci când unghiul camerular se închide mai rapid sau când apoziţia iridocorneană interesează o mai mare parte din circumferinţa angulară presiunea intraoculară este mai ridicată, iar simptomatologia clinică este mai intensă.

25.2.1.4.3. Glaucoame secundare

1. *Glaucomul neovascular* este cauzat de formarea unei membrane fibrovasculare în unghiul camerular, membrană care blochează drenajul umorii apoase. Contracţia acestei membrane închide unghiul iridocornean, accentuează obstrucţia eliminării umorii apoase şi creşte presiunea intraoculară la valori foarte mari. Cauzele cele mai frecvente sunt : diabetul zaharat, bolile vasculare retiniene de tip ocluziv, stenoza arterei carotide. Durerea

oculară este importantă şi cu atât mai severă când presiunea intraoculară este mai ridicată; durerea este continuă, de obicei difuză şi nu cedează la administrarea de analgezice. Scăderea presiunii intraoculare se realizează cu dificultate. Operaţiile filtrante clasice (trabeculectomia) se însoţesc de o rată crescută a eşecului. Asocierea antimetaboliţilor (mitomicina, 5-fluorouracil) în cursul şi după operaţie creşte rata succesului terapeutic. Când glaucomul nu răspunde la acest tip de tratament, se recurge la introducerea unor sisteme artificiale de drenaj (tip Molteno, Baerveldt, Ahmed) sau la efectuarea unor intervenţii ciclodistructive (criocoagularea corpului ciliar, ciclodistrucţia cu laserul etc.). Foarte rar, durerea persistă, rămâne foarte intensă şi obligă oftalmologul să practice ablaţiunea globului ocular.

2. *Glaucomul posttraumatic*: traumatismele contuzive determină hipema totală, care se asociază cu pierderea bruscă a vederii, durere intensă, greaţă, vărsături. Creşterea bruscă şi importantă a presiunii intraoculare este cauzată de obstrucţia reţelei trabeculare de către eritrocite şi uneori de blocajul pupilar indus de cheagul de sânge. Tratamentul se concentrează asupra opririi sângerării şi a recidivei acesteia, precum şi asupra scăderii presiunii intraoculare. Oprirea hemoragiei şi prevenţia acesteia se realizează prin: reducerea activităţii cotidiene, administrare de atropină, corticosteroizi, acid aminocaproic. Scăderea presiunii intraoculare se realizează prin administrarea de medicamente antiglaucomatoase; când presiunea intraoculară este mai mare de 50 mm Hg mai mult de 5 zile sau mai mare de 35 mm Hg timp de 7 zile, când hipema totală persistă peste 9 zile, se impune paracenteza camerei anterioare pentru evacuarea sângelui.
3. *Glaucomul de origine cristaliniană*: creşterea în volum a cristalinului cataractat (intumescenţă) în ochi cu configuraţie hipermetropică determină uneori blocaj pupilar (atac acut de glaucom), cu tot cortegiul simptomatic descris (*glaucom facomorfic*). Când cataracta este matură sau hipermatură se produce o hiperpermeabilizare capsulară ce permite trecerea proteinelor cristaliniene în unghiul camerular; împreună cu celulele inflamatorii, ele antrenează o obstrucţie acută a reţelei trabeculare, ceea ce are drept consecinţă creşterea bruscă a presiunii intraoculare şi apariţia unui sindrom iritativ cu durere oculară deosebit de intensă (*glaucom facolitic*). Extracţia cristalinului cataractat în timp util reprezintă soluţia terapeutică cea mai eficientă.
4. *Glaucomul secundar unor procese tumorale* (retinoblastom, melanom malign coroidian, metastaze oculare), *unor procese inflamatorii* (postuveitice) determină durere în fazele avansate ale afecţiunilor; ea are un caracter progresiv, devine continuă, determină fenomene reflexe şi dispare numai după tratamentul cauzei (iradierea tumorii, enucleaţia globului şi, respectiv, medicaţie antiinflamatorie, cicloplegică şi hipotonizantă).

25.2.1.5. Astenopia acomodativă

Înglobează un număr de simptome ce apar în circumstanţe diferite: vicii de refracţie necorectate (hipermetropia, astigmatismul), insuficienţa amplitudinii acomodative (ex.: presbiopie), tulburări ale echilibrului oculo-motor. Ea se caracterizează printr-o senzaţie de oboseală oculară concretizată în vedere înceţoşată, diplopie intermitentă, dificultate în fixarea unei imagini şi cefalee. Cefaleea poate acoperi toată paleta de intensitate, mergând de la simpla jenă până la durere insuportabilă care obligă la întreruperea activităţii şi la utilizarea sistematică de analgezice din ce în ce mai puternice. Toate aceste simptome sunt exacerbate de un efort vizual prelungit, în condiţii improprii (boală, convalescenţă, iluminat inadecvat), şi diminuează sau dispar după repaus acomodativ, după corecţia adecvată a viciilor de refracţie, a presbiopiei, după normalizarea echilibrului oculo-motor.

25.2.1.6. Spasmul acomodativ

Se traduce prin apariţia bruscă a unui efort acomodativ în exces faţă de necesităţi. Cel mai frecvent apare la pacienţi cu hipermetropii necorectate sau cu traumatisme craniene ; mai rar survine în afecţiuni generale (viroze), în afecţiuni oculare (irite, iridociclite, keratite), în cursul administrării de parasimpaticomimetice forte sau anticolinesterazice. Spasmul acomodativ apare brusc şi se caracterizează prin cefalee, vedere înceţoşată, fotofobie, diplopie. La emetropi şi hipermetropii mici, spasmul induce esotropie, mioză şi o uşoară miopie. Tratamentul cu ciclopegice şi corecţia optică (uneori cu lentile bifocale) combate spasmul acomodativ ; în mod obligatoriu se va trata cauza spasmului.

25.2.1.7. Ischemia oculară

Este o condiţie care include un spectru variabil de simptome şi semne rezultate din hipoperfuzia oculară cronică şi în care cea mai frecventă cauză o reprezintă obstrucţia de arteră carotidă. Mai rar, sindromul de ischemie oculară apare în boala Takayashu, arterita cu celule gigante. Simptomele oculare majore sunt : reducerea marcată a acuităţii vizuale (la 90% dintre pacienţi), istoric de amauroză fugace (10%) şi durere oculară (40%). Clasic, durerea este situată în regiunea sprâncenară, în jumătatea superioară a hemifaciesului de aceeaşi parte ; ea este diminuată atunci când pacientul este culcat şi este suportabilă (o durere surdă). În stadiile incipiente, durerea este cauzată de ischemia segmentului anterior ; în stadiile mai avansate, creşterea importantă a presiunii intraoculare induce ischemia segmentului anterior şi decompensarea corneei cu edem difuz (edemul epitelial generează microchisturi care se rup şi determină durere oculară intensă). Unii autori consideră că ischemia durală ipsilaterală este responsabilă de durerea oculară.

Semnele majore sunt : hemoragii punctiforme în periferia medie a retinei, vene retiniene dilatate şi neovascularizaţie iriană. Diagnosticul se precizează pe baza constatărilor rezultate din utilizarea angiografiei fluoresceinice, a color Doppler imaging, a angiografiei convenţionale a arterei carotide, dar mai ales a angiografiei cu substracţie digitizată. Tratamentul optim constă în anularea stenozei carotide. Stabilizarea sau chiar ameliorarea vederii a fost obţinută în 25% din cazurile la care s-a efectuat endarterectomie. În situaţia în care a apărut neovascularizaţia iriană, se va lua în discuţie fotocoagularea panretiniană (eficienţă discutabilă) ; dacă apare glaucomul neovascular, scăderea presiunii intraoculare (chirurgie filtrantă, ciclodistrucţie) este deosebit de importantă.

25.2.1.8. Neuropatiile optice inflamatorii

Neuropatiile optice inflamatorii acute sunt însoţite de durere oculară sau perioculară, moderată sau intensă, care precedă reducerea vederii, o însoţeşte şi dispare înaintea recuperării vizuale complete. Ea apare la marea majoritate a pacienţilor (90%) şi este exacerbată de mişcările globului ocular. Prezenţa durerii este un element, chiar dacă nu constant, util în diferenţierea neuropatiei optice inflamatorii de neuropatia optică ischemică anterioară în care durerea, în special la mişcările globului ocular, este absentă. Durerea se asociază cu scăderea vederii, deficite ale câmpului vizual, alterări ale simţului cromatic şi ale sensibilităţii la contrast. Discul optic apare normal în 2/3 din cazuri şi edemaţiat în 1/3 din cazuri. Dacă diagnosticul clinic este uşor de stabilit, diagnosticul etiologic este mult mai dificil şi impune o serie de investigaţii paraclinice între care rezonanţa magnetică nucleară este esenţială. Rezonanţa magnetică ajută la precizarea diagnosticului de scleroză

multiplă. Când există suspiciunea sau certitudinea acestei etiologii, se recomandă administrarea de metilprednisolon (250 mg × 4 ori/zi i.v.) timp de 3 zile, urmată de administrarea de prednison (1 mg/kg corp/zi) timp de 11 zile. Această schemă terapeutică face ca durerea să răspundă favorabil şi prompt în majoritatea situaţiilor; mai mult, pacienţii recuperează vederea mai rapid, au atacuri de neuropatie optică mai rare, iar riscul apariţiei sclerozei în plăci (rezonanţa magnetică nucleară normală în momentul diagnosticului neuropatiei optice inflamatorii) este mai redus. Recurenţa apare la 30% dintre pacienţi într-un interval de 5 ani de la primul episod; fenomenele inflamatorii (şi implicit durerea) sunt mai importante, iar şansele revenirii vederii la parametrii normali sunt din ce în ce mai scăzute.

25.2.2. Durerea legată de patologia orbitei şi a conţinutului său extraocular

1. *Pseudotumorile inflamatorii* includ un grup heterogen de inflamaţii nespecifice ale orbitei care pot îmbrăca aspect tumoral în sensul că sunt localizate sau difuze, creşterea lor nu este definită şi nu se găsesc cauze evidente sistemice sau locale. Semnele cardinale sunt proptoza şi durerea. Proptoza se instalează mult mai rapid decât cea cauzată de o tumoră; ea este însoţită de edem palpebral, durere orbitară, dilatarea vaselor la inserţia muşchilor drepţi. Când procesul pseudotumoral este localizat la nivelul unui muşchi (sau a unui grup de muşchi), periorbitei sau glandei lacrimale, durerea este mai localizată şi exacerbată de mişcările globului ocular în direcţia de acţiune a muşchiului inflamat. Afecţiunea are un caracter recurent, remisia producându-se spontan sau după tratamentul cu corticosteroizi. Evoluţia cronică determină accentuarea simptomelor şi semnelor clinice în care scăderea acuităţii vizuale şi proptoza progresivă sunt elemente constante. Diagnosticul este confirmat de rezonanţa magnetică nucleară şi puncţia aspiraţie cu biopsie (infiltrat polimorfic cu limfocite, plasmocite, eozinofile şi polimorfonucleare). Semnele şi simptomele dispar după administrarea sistemică de corticosteroizi; prognosticul este excelent, cu rezoluţia completă a bolii.
   Când procesul inflamator se localizează la nivelul sinusului cavernos, fisurii orbitare superioare şi al apexului orbitar, determină oftalmoplegia dureroasă (sindromul Tolosa-Hunt). Boala debutează cu durere intensă în şi în jurul orbitei, asociată cu oftalmoplegie; mişcările globului ocular sunt dureroase şi urmate de diplopie şi exoftalmie. Durerea este continuă, spre deosebire de durerea lancinantă şi spasmodică din ticurile dureroase. Afecţiunea poate fi unilaterală sau poate interesa ambii ochi în momente diferite. Edemul periorbitar şi congestia conjunctivală sugerează compromiterea drenajului venos la nivelul fisurii orbitare superioare. Paralizia musculaturii extraoculare este asociată cu oftalmoplegie internă subtotală. În cazurile netratate, durerea persistă 2-3 săptămâni, simptomele neurologice devin mai pronunţate, iar oftalmoplegia rămâne permanentă.
   Oftalmoplegia şi durerea dispar sub tratament cu corticosteroizi. Menţionăm că utilizarea corticosteroizilor a fost sugerată drept test diagnostic. Trebuie avut în vedere că tumorile pot răspunde favorabil la corticoterapie, dar că recuperarea rapidă şi completă este tipică pentru oftalmoplegia progresivă dureroasă.
2. *Tromboflebita orbitară* este o inflamaţie a venelor orbitare. Ea poate fi idiopatică şi situată numai în orbită sau poate fi componentă a unei inflamaţii hematogene diseminate. De asemenea, ea poate să derive dintr-o infecţie a ţesuturilor vecine sau a sinusului cavernos. Rareori inflamaţia rămâne limitată la nivelul venelor orbitare; frecvent se propagă spre vena centrală a retinei, unde determină un tablou clinic de tromboză a acesteia. Tromboflebita este foarte dureroasă şi se asociază cu congestia intensă a conjunctivei şi, ocazional, cu varicozitate la nivelul pleoapelor. Când inflamaţia interesează venele

musculaturii extraoculare, nervii orbitari şi nervul optic, apar restricţia dureroasă a motilităţii oculare, pierderea oculomotricităţii şi scăderea marcată a vederii.

3. *Miozitele* reprezintă inflamaţii acute sau subacute ale musculaturii extraoculare. Ele afectează de obicei un singur muşchi (muşchiul drept superior sau muşchiul drept extern). Tabloul clinic include: durere oculară, exacerbată de mişcarea globului ocular, limitarea acţiunii muşchiului interesat, exoftalmie uneori lateralizată. Examenul ecografic evidenţiază un muşchi îngroşat, cu reflectivitate internă joasă şi cu o structură acustică regulată. Tratamentul cu corticosteroizi administraţi pe cale generală determină regresia rapidă a simptomatologiei, iar prognosticul este excelent.
4. *Celulitele orbitare* sunt infecţii cauzate de sinuzite (58%), infecţii ale feţei şi pleoapelor (28%), de corpi străini (11%) sau de diseminări hematogene (4%). Simptomele orbitare sunt: durerea (care variază de la durerea surdă până la durerea violentă, cu senzaţie de tensiune la palpare, are localizare orbitară şi facială, se intensifică o dată cu mişcarea globului ocular), edem şi eritem palpebral, chemozis şi exoftalmie (axială sau neaxială). Motilitatea oculară scade, iar presiunea intraoculară creşte. Acuitatea vizuală scade datorită compresiei nervului optic, nevritei optice sau vasculitei retiniene. Infecţia se poate extinde şi genera tromboza sinusului cavernos, empiem subdural sau abces intracranian. Prognosticul este bun dacă tratamentul cu antibiotice administrate sistemic este rapid instituit. Drenajul sinusal este necesar în 50% din cazuri la copii şi în 90% din cazuri la adulţi.
5. *Tumorile primare şi secundare ale orbitei* pot cauza durere. Exoftalmia precedă cu multă vreme durerea. Aceasta din urmă este cauzată de compresiunea nervilor şi vaselor orbitei, de distrucţia osoasă, de invazia ţesutului orbitar sau keratita secundară deplasării anterioare a globului ocular. Tumorile primare sunt mezenchimale, neurogenice, limfoproliferative, eritrocitare, vasculare. Metastazele pot proveni de la tumorile de vecinătate (nasofaringiene) sau de la distanţă (sân, prostată, tract gastrointestinal, plămân).
6. *Trohleita* este o variantă de pseudotumoră inflamatorie localizată la nivelul tendonului muşchiului oblic superior. Inflamaţia poate fi idiopatică sau poate avea drept cauze: traumatisme orbitare, chirurgie orbitară, sinuzite, artrită reumatoidă. Tabloul clinic include durere situată în zona superonazală a orbitei, care se intensifică la mişcarea globului ocular; durerea devine extrem de intensă când se palpează un punct situat în imediata vecinătate a marginii superointerne a orbitei. Examenul ecografic evidenţiază îngroşarea muşchiului oblic superior şi a ţesutului din jurul trohleei. Fenomenele iritative dispar după o săptămână de tratament cu prednison sau antiinflamatoare nesteroidiene. Acelaşi lucru se întâmplă atunci când se tratează cauza (pentru trohleita secundară). În 25% din formele idiopatice recurenţa poate să apară în următorul an.

25.2.3. Durerea oculară şi perioculară în sindroamele de vecinătate

Capul şi gâtul posedă o bogată inervaţie realizată de nervi cranieni şi cervicali; aceasta explică de ce durerea care pare să provină dintr-o anumită zonă a acestor regiuni îşi are originea într-o altă zonă.

25.2.3.1. Piele

Celulitele faciale sunt cauzate cel mai frecvent de streptococul ß-hemolitic din grupa A. Se caracterizează prin durere localizată a cărei intensitate depinde de severitatea infecţiei, febră,

stare generală alterată; obiectiv se constată edem şi eritem bine delimitate. Tratamentul cu antibiotice administrate pe cale sistemică determină de cele mai multe ori vindecarea.

25.2.3.2. Vase

Arterita temporală este o vasculită caracterizată prin prezenţa de depozite de complexe imune în peretele vaselor. Cefaleea reprezintă simptomul cel mai constant în arterita temporală. Toţi pacienţii peste 50 de ani suspectaţi de arterită temporală trebuie chestionaţi despre simptomele de vasculită sau insuficienţă vasculară care afectează circulaţia extracraniană a arterei carotide. Acestea includ:

- prezenţa durerii sau a senzaţiei de tensiune în jurul arterei temporale;
- hiperestezia scalpului;
- durere exacerbată de masticaţie, claudicaţii ale limbii;
- diplopie cauzată mai degrabă de ischemia musculaturii extraoculare decât de neuropatia craniană;
- pierderi tranzitorii ale vederii secundare ischemiei nervului optic sau retinei.

Durerea în arterita temporală este localizată deasupra ramului superficial al arterei temporale şi are aspectul unei dureri surde care persistă toată ziua. Ea se asociază cu o sensibilitate exagerată a arterei şi a pielii din vecinătate. Artera poate fi indurată şi nepulsatilă. Totuşi, un procent ridicat de pacienţi cu arterită temporală au cefalee nespecifică. Determinarea VSH identifică 90% dintre pacienţii cu această afecţiune; obişnuit, el are valori crescute; dozarea proteinei C reactive şi fibrinogenului este utilă diagnosticului. Biopsia arterei temporale superficiale este recomandată ori de câte ori există suspiciunea de arterită temporală. Un rezultat pozitiv (îngroşarea intimei, fragmentarea limitantei interne, infiltrat cronic cu celule gigante) justifică administrarea sistemică de corticosteroizi. O biopsie negativă nu exclude diagnosticul de arterită temporală; când suspiciunea clinică este importantă, se recomandă biopsia arterei temporale controlaterale. Arterita temporală poate cauza obstrucţii ale circulaţiei retiniene sau neuropatie optică ischemică.

Tratamentul constă în administrarea unor megadoze de metilprednisolon (1 g/zi, timp de 3 zile) în cursul fazei acute a bolii. Ulterior se poate administra prednison 60-100 mg/zi, timp de 1-2 săptămâni. Când clinica şi datele de laborator sunt sub control, se scade progresiv doza de corticosteriozi până la valoarea minimă care asigură eficienţa tratamentului. Obişnuit, tratamentul durează cel puţin un an. Răspunsul favorabil la corticoterapie reprezintă regula; de aceea unii clinicieni sugerează că lipsa de răspuns la terapia cu corticosteroizi impune reconsiderarea diagnosticului de arterită temporală.

25.2.3.3. Nervi

1. ***Herpesul zoster oftalmic*** reprezintă reactivarea infecţiei produse de virusul varicelo-zosterian la persoane adulte şi în vârstă, în teritoriul ramului oftalmic al nervului trigemen. Durerea poate să preceadă apariţia veziculelor cutanate cu 2-3 zile; ea îmbracă un caracter de arsură şi apare în teritoriul de distribuţie a nervului oftalmic. Durerea se însoţeşte de febră şi de o stare generală alterată, iar ulterior apar eritem şi vezicule care se sparg şi lasă cruste. De obicei aceste leziuni dispar şi nu rămân sechele.
   Durerea poate apărea şi în cursul afectării oculare postzosteriene: episclerită, sclerită, keratită (superficială sau profundă).

O problemă deosebit de importantă o reprezintă nevralgia postzosteriană, care se referă la durerea ce apare sau persistă 1-3 luni după vindecarea leziunilor cutanate. Această nevralgie interesează 10% dintre pacienţii afectaţi de herpes zoster, iar incidenţa ei creşte cu vârsta (50% după vârsta de 60 de ani, 75% după 70 de ani). Ea se manifestă sub formă de durere, alodinie şi pierderea sensibilităţii în dermatomul afectat şi tinde să se reducă în timp, dispărând în câteva luni. Totuşi, la 2-3% din pacienţi durerea persistă mai mult de un an. În mod constant, durerea dispare, iar pacientul acuză hipoestezie şi hiperalgezie o lungă perioadă de timp. Nevralgia postzosteriană este cauzată de schimbări în căile eferente, atât la nivel central, cât şi periferic.

Administrarea orală de aciclovir pare să reducă durerea din faza acută a herpes zosterului oftalmic. Antiviralele noi (famciclovir şi valaciclovir) sunt mai eficiente în reducerea duratei durerii din faza acută a bolii. Corticosteroizii administraţi pe cale generală în asociere cu medicaţia antivirală reduc intensitatea şi durata durerii în faza acută. Nu este clar dacă aceste medicamente previn sau sunt eficiente în tratamentul nevralgiei postherpetice. Tratamentul nevralgiei postherpetice este foarte dificil. La debutul ei se pot administra creme anestezice (lidocaină, lidocaină-prilocaină). Dacă nu sunt eficiente, se recomandă utilizarea antidepresivelor triciclice (amitriptilină sau desipramine), începând cu doze mici (12,5-25 mg) şi crescând doza în trepte până la reducerea durerii. Unii autori recomandă administrarea topică de capsaicină (realizează depleţia depozitelor de substanţă P din neuronii senzoriali, supresând transmisia prin fibrele C şi astfel ar reduce durerea neurogenă). În 1/3 din cazuri apare o senzaţie de arsură intolerabilă, motiv pentru care numeroşi clinicieni îşi manifestă rezerva faţă de această modalitate terapeutică. În forme severe se recomandă administrarea de narcotice sub controlul unui specialist în materie, deoarece există riscul sedării şi dependenţei la drog. Procedeele neurochirurgicale reprezintă ultimul recurs terapeutic, deoarece ele pot genera riscuri postoperatorii importante (deficit motor şi senzorial).

2. ***Nevralgia trigeminală*** (ticul dureros) se caracterizează prin atacuri foarte scurte de durere intensă care debutează în teritoriul de distribuţie al unui ram al nervului trigemen, după care se extinde şi depăşeşte această arie. Durerea este lancinantă şi apare în sacade (câteva secunde sau mai puţin) care se repetă la câteva minute. Pacienţii o descriu ca o durere foarte intensă, ascuţită, comparabilă cu un şoc electric. Atingerea zonei „trigger" (de obicei şanţul nazolabial) accentuează durerea ; de asemenea, ea este provocată sau intensificată de masticaţie sau bărbierit. Cauzele cele mai frecvente sunt : tumori de fosă posterioară, scleroza multiplă, traumatisme, probleme dentare, intoxicaţie digitalică, infarctizarea rădăcinii trigemenului, compresiunea acesteia etc. Carbamazepina este tratamentul de elecţie, la care se adaugă, de necesitate, fenitoin, baclofen. Când tratamentul medicamentos eşuează, se recomandă intervenţia chirurgicală ; cel mai frecvent se practică decompresia porţiunii afectate a nervului prin gangliolizǎ, utilizând curenţi de radiofrecvenţă plasaţi percutan.
3. ***Marea nevralgie occipitală*** se prezintă sub forma unei dureri intense care porneşte din regiunea occipitală, se extinde deasupra scalpului spre ochi, tâmplă sau faţă ; atacurile apar mai frecvent în cursul nopţii şi sunt asociate cu lăcrimare, congestie facială, vertij şi, uneori, cu obstrucţie nazală de aceeaşi parte. Examenul obiectiv relevă o sensibilitate crescută între procesul mastoid şi protuberanţa occipitală. Cauza ar reprezenta-o inflamaţia marelui nerv occipital care apare după contracţii musculare susţinute. Tratamentul marii nevralgii occipitale constă în aplicarea de căldură locală, masaj, precum şi administrarea sistemică de antiinflamatoare nesteroidiene ; în forme severe se recomandă injecţii locale cu anestezice şi corticosteroizi.

Scanned with OKEN Scanner

4. *Sindromul paratrigeminal Raeder* include un grup de pacienţi ce au pareză oculosimpatică (sindrom Horner) asociată cu durere în teritoriul de distribuţie al nervului trigemen. Se descriu două tipuri:
   - tipul I care interesează nervii cranieni;
   - tipul II fără interesarea nervilor cranieni.

   Tipul II al acestui sindrom apare mai frecvent la adulţi şi se caracterizează prin cefalee unilaterală, durere perioculară situată în teritoriul de distribuţie al nervului oftalmic (ram din trigemen), combinată cu sindrom Horner de aceeaşi parte. Durerea persistă ore, săptămâni sau luni şi uneori dispare spontan. Cefaleea este severă, are topografie frontală sau frontotemporală, evoluează în episoade de 10-120 minute, în număr de 1-4 în cursul perioadei de criză ce durează 6-8 săptămâni; uneori ele se repetă după un interval precis de timp şi apar în cursul nopţii. Cefaleea se asociază cu rinoree, hiperlăcrimare, edem conjunctival şi hipema.

   Toţi pacienţii suspectaţi de sindrom Raeder trebuie investigaţi în vederea confirmării diagnosticului (testul la cocaină) şi a localizării leziunii (testul cu hidroxiamfetamină). La aceste teste se adaugă investigaţii neuroimagistice pentru precizarea sediului pre- sau postganglionar al leziunii. Sensibilitatea trigeminală trebuie căutată în toate cele 3 zone de diviziune. Hiperestezia trigeminală nu este o caracteristică a sindromului Raeder; mai degrabă ea alertează clinicianul asupra unei tumori sau a unui infiltrat microscopic la nivelul bazei craniului. Pacienţii cu durere facială şi sindrom Horner trebuie suspectaţi de afectarea arterei carotide interne. Disestezia scalpului sau prezenţa mirosului neplăcut sunt frecvente în afectările postganglionare.

   Tipul I al acestui sindrom se asociază cu disfuncţii ale nervilor cranieni III, IV, V sau VI. Rezonanţa magnetică nucleară poate identifica în aceste cazuri o tumoră pituitară, meningiom, anevrism al arterei carotide interne sau tumori extinse cu punctul de plecare la nivelul sinusului sau nasofaringelui.

5. *Migrena* reprezintă o cauză frecventă de durere oculară unilaterală sau bilaterală. Durerea este dificil de localizat; în majoritatea cazurilor este unilaterală, alteori este generalizată. Adesea durerea este periorbitară şi poate sau nu să se extindă. Episodul migrenos se poate repeta cu durere în aceeaşi zonă sau în altă zonă, durează în medie 4-8 ore şi foarte rar peste 12 ore; este exacerbat de eforturile fizice. Frecvent, durerea se asociază cu senzaţie de greaţă, fotofobie, somnolenţă.

   O formă particulară o reprezintă *migrena oftalmoplegică*. Ea debutează în copilărie (foarte rar la adult) şi interesează cel mai frecvent perechea a III-a a nervilor cranieni, şi mult mai rar perechile IV şi VI.

   Diagnosticul se precizează pe baza criteriilor propuse de Walsh şi O'Doherty:
   - antecedente de migrenă topică;
   - oftalmoplegia care apare în cursul atacului migrenos;
   - excluderea altor cauze prin examen clinic şi radiologic.

   Durerea este în mod obişnuit moderată şi debutează sub formă de cefalee unilaterală, care devine bilaterală şi durează de la câteva ore la câteva zile. Oftalmoplegia dispare complet de cele mai multe ori; rareori persistă o ptoză reziduală şi chiar oftalmoplegie uşoară. Regresia oftalmoplegiei se realizează obişnuit în câteva săptămâni, mai rar în câteva luni.

   Cauza migrenei oftalmoplegice nu este cunoscută. Unii autori incriminează factorul ischemic legat de afectarea migrenoasă a arterei carotide, iar alţii sugerează o eventuală compresiune a perechii a III-a de nervi cranieni în porţiunea lor intracavernoasă sau subarahnoidiană. O altă categorie de clinicieni consideră că mecanismul ischemic şi cel compresiv sunt complementare.

În practică, diagnosticul se suspectează când părinţii raportează episoade de migrenă. În faţa unui pacient cu migrenă şi paralizia nervului III cranian trebuie să excludem o compresie pe nerv prin investigaţii neuroradiologie (rezonanţă magnetică nucleară, angiografie cerebrală etc.).

25.2.3.4. Muşchi

Sindromul dureros al disfuncţiei miofasciale. Durerea miofascială debutează sub forma unei dureri musculare acute cauzate de oboseala musculară secundară unei activităţi specifice. Durerea poate avea localizare perioculară atunci când disfuncţia musculară interesează muşchii temporal, sternocleidomastoidian şi trapez. Pe lângă durerea oculară, pacientul acuză cefalee, dureri dentare, sinusale, otice etc.

25.2.3.5. Oase

Osteomielita secundară unei sinuzite frontale sau unei puncţii efectuate în cursul procesului acut supurativ se asociază frecvent cu durere perioculară.

25.2.3.6. Sinusuri

1. ***Sinuzite.*** În sinuzitele acute purulente durerea este constantă, severă, accentuată de mişcările capului. În formele cronice, durerea îmbracă senzaţia de tensiune sau cefalee uşoară. În sinuzitele maxilare, durerea interesează şi regiunea retroorbitară şi aria occipitală; în sinuzitele frontale, durerea iradiază în teritoriul nervului oftalmic. În sinuzitele etmoidale anterioare, durerea se extinde spre peretele orbitar medial.
2. ***Mucocelul frontal sau etmoidal*** poate eroda în orbită şi cauza exoftalmie, limitarea mişcărilor globului ocular, diplopie şi durere oculoorbitară.
3. ***Tumorile*** devin dureroase când determină obstrucţie, compresiune, infiltrat neural sau eroziune osoasă. Când sunt importante, ele pot determina durere oculofacială, exoftalmie, epiforă, parestezie facială.

25.2.3.7. Ureche

Durerea oculară la un pacient care are sau a avut recent otită medie sugerează dezvoltarea petrositei. Invadarea apexului pietros determină interesarea perechii a VI-a de nervi cranieni cu diplopie, durere orbitară şi otoree persistentă.

25.2.3.8. Dinţi

Odontalgia poate produce numeroase simptome ale nevralgiei de trigemen. Ea determină fenomene reflexe de vecinătate: lacrimare, fotofobie, congestie conjunctivală.

25.2.4. Condiţii patologice neclasificabile

I. ***Oftalmodinia periodică*** se caracterizează prin episoade de durere oculară intensă, de scurtă durată, care obligă pacientul să compreseze uşor globul afectat. Atacul iniţial

poate fi urmat de alte episoade „în salvă". După aceasta, durerea dispare pentru o perioadă variabilă (săptămâni sau luni). Nu se cunoaşte cauza durerii oculare. Unii clinicieni sugerează că prezenţa ischemiei tranzitorii ar explica declanşarea acesteia. Administrarea analgezicelor şi a antiagregantelor plachetare oferă rezultate variabile.

II. ***Sindromul de fotooculodinie*** se caracterizează prin apariţia unei dureri oculare bruşte, intense, cauzată de un stimul luminos şi cu evoluţie progresivă. Durerea oculară răspunde favorabil la tratamentul simpatolitic regional.

III. ***Durerea funcţională*** este legată de factori psihologici sau emoţionali şi nu are, cel puţin aparent, o bază organică. Din punct de vedere practic, este important să considerăm că durerea oculară şi perioculară are un suport organic şi să depunem toate eforturile în vederea identificării cauzei. Dacă acest deziderat este îndeplinit, putem lua în discuţie caracterul funcţional al durerii, în special la pacienţii cu un teren favorizant (ipohondrie, astenie, schizofrenie etc.).

Bibliografie selectivă

1. Abramoff, M.D., Ramos, L.P.M., Jansen, G.H., Mourits, M.P. – „Patients with Persistent Pain after Enucleation Studied by MRI Dynamic Color Mapping and Histopathology", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42, pp. 2188-2192. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, 85, pp. 474-476.
2. Budde, W.M., Hemmerling, T.M, Koppert, W. – „Retrobulbar *versus* systemic application of morphine during titratable anesthesia via retrobulbar catheter", 98th Annual Meeting Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2000.
3. Burde, R.M., Savino, P.J., Trobe, J.D. – *Cinical Decisions in Neuro-Ophthalmology*, 2nd ed., St. Louis, Mosby Year Book, 1992.
4. Cailliet, R. – *Head and Face Pain Syndromes*, FA Davis, Philadelphia, 1992.
5. Fine, P.G., Digre, K.B. – „A controlled trial of sympatholysis in the treatment of photo-oculodynia sydrome", *J. Neuroophthalmol.*, 1995, 15, pp. 90-94.
6. Flowers, C., Mc Donnel, P.J. – „Clinical result of excimer laser photorefractive keratectimy for the treatment of miopia", in Dimitri T. Azar (ed.), *Refractive Surgery*, Appleton and Lange, Stamford, Conneticut, 1997, pp. 441-453.
7. Jordan, D.R., Fezza, D., Wesley, R.E., Klippenstein, K.A. – „Pain Control After Orbital Implant Surgery", *Archives of Ophthalmology*, vol. 118 (p. 1306), September 2000.
8. Joseph, A. – „Dental procedure in unrecognized glaucoma", *J. Roy. Soc. Med.*, 1999, 92, p. 249.
9. Katz, J., Feldman, M.A, Bass, E.B., Lubomski, L.H., Tielsch, J.M., Petty, B.G., Fleisher, L.A., Schein, O.D. – „Injectable *versus* topical anesthesia for cataract surgery : Patient perceptions of pain and side effects", *Ophthalmology*, 2000, 107, pp. 2054-2060.
10. Malecaze, F.A., Deneuville, S.F., Bernard, J.J., Daurin, J.G., Chapotot, E.M., Grandjean, Hélene M.C., Arné, J.L., Rascol, Olivier – „Pain relief with intracameral mepivacaine during phacoemulsification", *Br. J. Ophthalmol.*, 2000, 84, pp. 171-174.
11. Minasian, Meg C., Alexander, C. Ionides, Roshan, Fernando, Clare, C. Davey – „Pain perception with pH buffered peribulbar anaesthesia : a pilot study", *Br. J. Ophthalmol.*, 2000, 84, pp. 1041-1044.
12. Mokhtari, F., Massin, P., Paques, M., Biousse, Valéqrie, Houdart, E., Blain, P., Gaudric, A. – „Central retinal artrey occlusion associated with head or neck pain revealing spontaneous internal carotid artery dissection", *American Journal of Ophthalmology*, 2001, 129 (1), pp. 108-109.
13. Borodoker, N., Spaide, R.F. – „Verteporfin infusion-associated pain", *American Journal of Ophthalmology*, 2001, 133 (2), pp. 211-214.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 26

TRATAMENTUL DURERII PRE-, INTRA- ŞI POSTOPERATORII

Cireşica Diaconescu,
Victor Diaconescu, Ostin C. Mungiu

26.1. Introducere – implicaţii ale proceselor algezice

Durerea acută netratată corespunzător poate determina multiple complicaţii locale sau la distanţă, cu consecinţe variind de la reducerea activităţii, la deces.

Afectările organice sunt multiple, în funcţie de operaţie şi de patologia preexistentă.

Dacă urmărim pe rând diferitele aparate şi sisteme organice, vom înţelege mai uşor aceste implicaţii.

26.1.1. Aparatul respirator

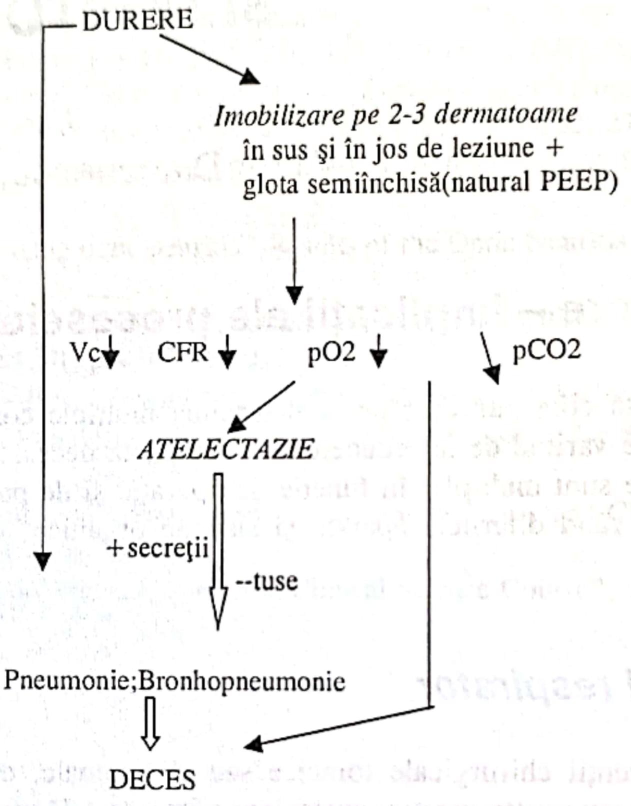
În situaţia unei intervenţii chirurgicale toracice sau abdominale, dar care implică etajul abdominal superior, şi/sau posttraumatic, musculatura intercostală este contractată ca reacţie de apărare/imobilizare pentru reducerea mişcărilor care pot determina durere. (Se sumează şi contractura musculaturii abdominale care perturbă mult motilitatea diafragmatică.) Contractura musculaturii intercostale apare supra- şi sublezional (coresunzător nivelului metameric), datorită transmisiei nervoase pe căile durerii la nivelul medular, ascendent şi descendent pe 2-3 dermatoame prin tractul Lissauer. Aceasta conduce la imobilizarea unei porţiuni din cutia toracică, iar reflex, se produce închiderea parţială a glotei (considerat un reflex primar de apărare, dar care compensator, poate induce pe termen scurt prevenirea unor complicaţii respiratorii).

Mecanismul aferent modulator la nivel spinal implică o serie de reflexe, în care semnalele aferente evocă direct impulsuri somatice sau/şi simpatice. Aceste impulsuri, ajung în zona nociceptivă eferentă. De exemplu, spasmul muscular scheletic într-o zonă lezată este componentă a reflexului eferent somatic, indus de semnale nociceptive aferente. Contractura musculară determină creşterea semnalelor nociceptive în sistem feedback şi, în plus, determină descărcarea de impulsuri eferente simpatice.

Pacientul apare imobil, cu respiraţie frecventă de amplitudine redusă şi geme, iar sunetul scos sună a „screamăt". Efectul produs este reducerea volumului curent, a capacităţii funcţionale reziduale (CFR), iar ventilaţia alveolară scade. În momentul în care CFR devine

mai mică decât volumul de închidere al căilor aeriene mici (fenomen obişnuit la fumători, bătrâni) apare ATELECTAZIA. Aceasta determină modificări ale raportului ventilaţie-perfuzie (V/Q) ce produce HIPOXEMIE. Hipoxemia stimulează creşterea ventilaţiei pe minut ; astfel pacientul este iniţial tahipneic şi prezintă hipocapnie, dar creşterea în timp a efortului respirator poate determina insuficienţă respiratorie hipercapnică. Reducerea ventilaţiei alveolare induce creşterea presiunii CO_2 arteriale (pCO_2). În plus, pacientul nu tuşeşte din cauza durerii, deci nu va elimina secreţiile bronşice (abundente la fumători, BPOC), iar stagnarea secreţiilor în căile aeriene favorizează dezvoltarea infecţiei cu apariţia pneumoniei sau bronhopneumoniei.

Pe un organism tarat, bătrân, aceste complicaţii sunt cauzele care pot conduce la deces.



26.1.2. Aparatul cardiovascular

Durerea determină eliberare de catecolamine de la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice şi de la nivelul medulo-suprarenalei, eliberare de aldosteron şi cortizol de la nivelul cortexului suprarenalian şi de hormon antidiuretic de la hipotalamus, dar şi activarea sistemului renină-angiotensină. Aceşti hormoni au efecte directe asupra miocardului şi asupra vaselor sanguine, inducând retenţia de sare şi apă, ceea ce reprezintă o sarcină mare pentru sistemul cardiovascular.

Angiotensina II determină vasoconstricţie generalizată, în timp ce catecolaminele produc la nivelul cordului prin stimulare β_1 creşterea frecvenţei şi a contractilităţii. Acestea determină creşterea consumului de O_2.

Stimularea receptorilor α determină creşterea rezistentei periferice deci stresul peretelui miocardic ($S = PR/2h$, S = stresul peretelui, P = presiunea arterială, R = raza ventriculului, h = grosimea peretelui – relaţia Laplace).

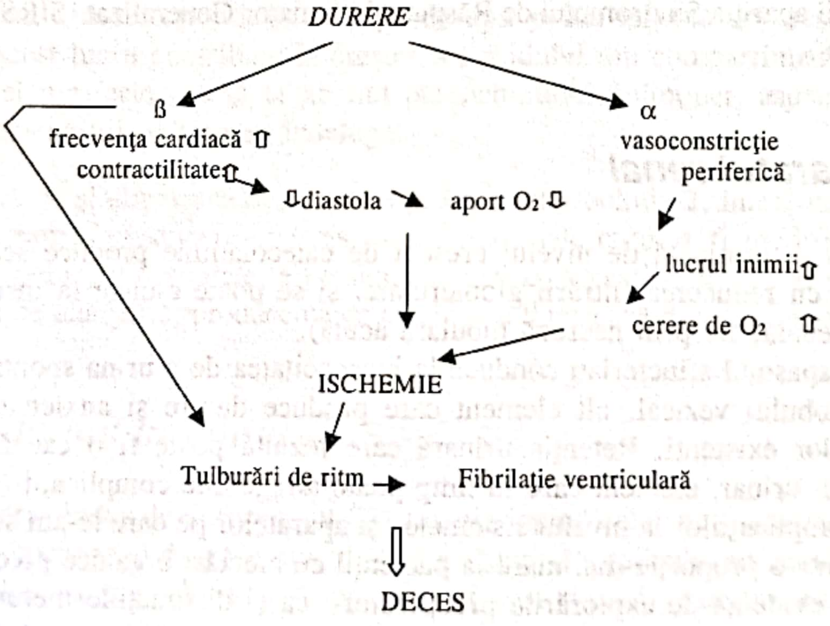
Per total, este o cerere crescută de O_2, care la un pacient cu ateroscleroză (peste 50 de ani fiind un element frecvent) determină ISCHEMIE MIOCARDICĂ.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă luăm în calcul şi riscul de aritmie ce poate fi determinat de stimularea excesivă β în condiţiile reducerii pO_2, vom înţelege apariţia aritmiilor cardiace care pot evolua până la fibrilaţie ventriculară şi stop cardiac.

În plus, o proporţie mare dintre ischemiile miocardice peroperatorii sunt induse de reducerea aportului de O_2 la miocit, chiar fără perturbări hemodinamice importante (43). Dacă această secvenţă fiziopatologică este clasică, în cazul pacienţilor cu ateroscleroză coronariană, s-a observat că şi la persoane fără aspect aterosclerotic coronarian, în anumite situaţii patologice, cu eliberare crescută de catecolamine, se poate produce ischemia care conduce la aspectul descris drept „stunning" (stunning este un fenomen definit ca o disfuncţie regională tranzitorie miocardică, datorată dezechilibrului între perfuzia miocardică şi funcţia sa) (7). Acest fenomen se prezintă cu modificări ECG de tip ischemic, dar şi modificări de motilitate segmentară ale peretelui miocardic, cu reducerea debitului cardiac. Acest fenomen destul de rar recunoscut poate fi indus prin activarea directă a fibrelor nervoase simpatice cardiace, dar şi datorită catecolaminelor circulante care pot induce şi o stare de hipercoagulabilitate. Aceste elemente pot contribui la tromboza vasculară ce apare şi la nivel coronarian în cazul unei circulaţii turbulente localizate, inducând leziuni necrotice parcelare cu răsunet asupra funcţiei contractile, dar şi asupra ritmului (79).

Consecinţele pot fi dramatice fără tratament, deşi prevenirea este mai eficientă (89).



Retenţia de apă şi sare consecutivă secreţiei de aldosteron, cortizol şi hormon antidiuretic, alături de efectele descrise ale catecolaminelor şi angiotensinei II, pot precipita insuficienţa cardiacă la pacienţii cu rezerve miocardice reduse.

Deşi este dificil de cuantificat, influenţa durerii şi a răspunsului neuroendocrin de stres care o însoţeşte, complicaţiile cardiovasculare per- şi postoperatorii sunt probabil mult mai importante decât au fost recunoscute până acum (48).

26.1.3. Aparatul digestiv

Studiile au arătat că durerea induce hiperactivitate simpatică ce determină creşterea tonusului sfincterelor, reducerea motilităţii intestinale cu apariţia ileusului dinamic. Aceste perturbări ale activităţii normale contribuie la declanşarea senzaţiilor de greaţă şi a vărsăturilor

Scanned with OKEN Scanner

postoperatorii, disconfort şi întârziere în reluarea alimentaţiei enterale. Întârzierea în reluarea alimentaţiei normale este asociată cu creşterea frecvenţei complicaţiilor postoperatorii, care pot include complicaţiile septice şi înârzierea vindecării plăgilor operatorii (61).

Nivelul crescut al catecolaminelor induce vasoconstricţie care afectează şi circulaţia hepatică, cu decompensare funcţională precoce, mai importantă în cazul unei modificări patologice preexistente. Tulburările circulatorii pot determina şi suferinţă colecistică ce, în anumite condiţii patologice (tromboze vasculare), poate induce o colecistită acută sau chiar perforaţie colecistică.

Datorită fenomenelor vasculare ischemice, sunt situaţii în care este indusă suferinţa pancreatică ce, asociată litiazei biliare, poate evolua până la pancreatită acută cu risc evolutiv vital.

Creşterea concentraţiei catecolaminelor determină la nivelul mucoasei intestinale, mai exact la nivelul distal al vilozităţilor, leziuni ischemice care pot evolua până la necroza mucoasei intestinale (datorită tipului particular anatomic, cu aspect terminal al arteriolelor). Modificările care apar la nivelul mucoasei determină pierderea capacităţii de barieră cu apariţia translocaţiei bacteriene din intestin către peritoneu şi circulaţia splahnică (în plus, staza intestinală din ileus favorizează creşterea numărului şi virulenţei germenilor). În aceste condiţii, rolul de barieră în sistemul de apărare reticuloendotelial al celulelor Kupfer este depăşit şi germenii ajung liber în circulaţia generală. Translocaţia poate determina în anumite condiţii apariţia Sindromului de Răspuns Inflamator Generalizat (SIRS), cu consecinţe dramatice (5, 8).

26.1.4. Aparatul renal

Vasoconstricţia determinată de nivelul crescut de catecolamine produce scăderea fluxului sanguin renal, cu reducerea filtrării glomerulare, şi se poate ajunge la insuficienţă renală acută (fie prerenală, fie prin necroză tubulară acută).

Mai mult, spasmul sfincterian conduce la incapacitatea de a urina spontan şi determină constituirea globului vezical, alt element care produce durere şi anxietate şi care se va adăuga factorilor existenţi. Retenţia urinară care rezultă poate fi o cauză de infecţie la nivelul tractului urinar, element care în timp poate atrage alte complicaţii (48).

Apariţia complicaţiilor la nivelul sistemelor şi aparatelor pe care le-am subliniat mai sus sunt posibile într-o proporţie mai mare la pacienţii cu afectări organice preexistente şi care pot fi puse în evidenţă de explorările preoperatorii ca şi disfuncţiile inerente înaintării în vârstă, dar aceste elemente disfuncţionale îşi pun amprenta negativă asupra evoluţiei şi dacă durerea nu este tratată corect. Eforturile medicale actuale au demonstrat că multe disfuncţii, dacă sunt cunoscute şi dacă tratamentul este bine condus, prezenţa lor nu justifică în multe situaţii o evoluţie postoperatorie negativă.

26.1.5. Sistemul nervos

Durerea poate determina o stare de iritabilitate crescută, agitaţie, necooperare, tulburări de somn, atât prin creşterea influxului informaţional nociceptiv, cât şi prin modificările induse de eliberarea mediatorilor la nivel central. Modificările circulatorii, ca şi scăderea pO_2 sau creşterea pCO_2, se adaugă condiţiilor patologice declanşate de durere, producând alterări ale metabolismului neuronal.

Pe de altă parte, *anxietatea* ce însoţeşte durerea (teama de durere) este un factor agravant prin declanşarea reacţiilor vegetative şi comportamentale satelite.

Catecolaminele sensibilizează terminaţiile periferice nociceptive care determină propagarea şi amplificarea durerii, contribuind la constituirea unui cerc vicios: *durere – eliberare de catecolamine – durere* (44).

26.1.6. Sistemul endocrin

Durerea declanşează eliberarea crescută de ACTH, cortizol, ADH, GH, glucagon, renină, angiotensină, aldosteron, dar determină reducerea nivelului hormonilor anabolizanţi precum testosteronul şi insulina.

Fiecare hormon, la rândul său, determină un complex de acţiuni cunoscute, cu implicaţii la nivelul metabolismelor, după cum urmează:

- Metabolismul carbohidraţilor – afectarea sa duce la creşterea eliberării de glucoză, hiperglicemie şi scăderea răspunsului normal la insulină.
- Metabolismul proteic – perturbarea sa determină creşterea catabolismului aminoacizilor, dar şi sinteza proteinelor de fază acută, inducând o balanţă azotată negativă.
- Metabolismul lipidic – se produce amplificarea lipolizei şi acidoză.
- Metabolismul hidroelectrolitic – retenţie de apă şi Na însoţită de creşterea apei intracelulare. Acest lucru contribuie la creşterea lichidului din compartimentul extravascular atât la nivel periferic, cât şi la nivelul parenchimului pulmonar, aspect care afectează evoluţia pacientului pe termen îndelugat.

Durerea induce şi eliberarea de cytokine precum interleukina-2, interleukina-6 şi TNFα, care pot contribui la producerea de răspunsuri anormale cum ar fi modificarea frecvenţei cardiace, a temperaturii corporale, a presiunii sanguine, a ventilaţiei, dar şi modificări metabolice (58). Pe de altă parte, producerea de cytokine influenţează durerea, aspect tratat ulterior.

26.1.7. Sistemul imunitar

Răspunsul la stres indus de durere modifică funcţia imună celulară şi umorală, determinând limfopenie, leucocitoză şi depresia funcţională a sistemului reticuloendotelial. În plus, unele anestezice/analgezice scad chemotactismul neutrofilelor şi pot fi unul dintre factorii implicaţi în scăderea activităţii monocitare (100).

Imunocompetenţa este deprimată variabil de durere, prin eliberarea crescută de cortizol, însă apare şi o modulare încă incomplet precizată, dar legată direct de eliberarea exagerată de endorfine care induc modificarea proliferării celulelor T şi B, dar şi scăderea activităţii celulelor tip killer. Cortizolul + adrenalina eliberate ca reacţie de răspuns la agresiune produc scăderea chemotactismului neutrofilelor, dar şi depresia capacităţii de barieră/apărare a sistemului reticuloendotelial (100, 83). Aceste elemente determină reducerea rezistenţei, apărării faţă de agenţii patogeni şi sunt elemente-cheie în dezvoltarea complicaţiilor infecţioase peroperatorii.

Datele recente subliniază importanţa axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene în modificările imune apărute. Aceste date sunt încă uneori confuze, contradictorii, dar subliniază implicarea sistemului nervos-endocrin în reacţia de apărare prin modificări ale raportului cytokinelor pro- sau antiinflamatorii care conduc la modularea imunităţii.

Scanned with OKEN Scanner

La pacienţii cu neoplazii la care manipularea chirurgicală a tumorii determină eliberarea de celule tumorale, răspunsul de stres postoperator care induce scăderea citotoxicităţii celulelor killer T, alături de eliberarea crescută de catecolamine şi de glucocorticoizi, permit diseminarea neoplazică (72).

26.1.8. Sângele

Sunt descrise modificări/perturbări care apar la nivelul sistemului fluido-coagulant determinate de stres, durere. Vâscozitatea sanguină, funcţia plachetară, fibrinoliza şi căile coagulării sunt perturbate în proporţii diferite (80).

Modificările induse asupra coagulării includ creşterea adezivităţii plachetare, reducerea fibrinolizei cu aparţia unei stări de hipercoagulabilitate. Această condiţie de creştere a coagulării, la care se adaugă acţiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor asupra microcirculaţiei, dar şi imobilizarea pacientului la pat în perioada postoperatorie, vor determina un risc major de apariţie a fenomenului tromboembolic.

26.1.9. Starea generală

După cum am amintit mai sus, durerea determină creşterea tonusului muscular la nivelul zonei de agresiune chirurgicală. Această modificare a scopului/funcţiei musculare din perioada postoperatorie induce o rigiditate fizică şi întârzierea revenirii la activitatea normală.

Durerea prost controlată contribuie la insomnie, anxietate şi la apariţia senzaţiei de neajutorare. Aceşti factori psihologici, alături de imobilizarea impusă de creşterea tonusului muscular, creează un complex psihic peroperator de care se tem majoritatea pacienţilor.

26.2. Limite în terapia durerii

Deşi au fost redactate recomandări clare pentru tratamentul durerii acute postoperatorii şi au fost publicate cu aproape 10 ani în urmă, iar numeroase studii sunt publicate în continuare susţinând eficacitatea acestor recomandări, durerea rămâne insuficient tratată în toată lumea (42).

Au fost identificate mai multe „niveluri care opun rezistenţă" tratamentului adecvat al durerii şi anume: o zonă la nivelul *concepţiei ministeriale de neimplicare*, o zonă la nivelul celor care se ocupă *direct de tratamentul durerii* şi ultima la nivelul *pacienţilor*.

Bariera de la nivelul decizional este legată de legislaţia restrictivă, ca şi de reglementările existente în multe ţări, inclusiv în ţara noastră, în legătură cu utilizarea medicală a narcoticelor (118) (deşi în România acest aspect afectează mai mult tratamentul cronic al durerii). În al doilea rând, sprijinul insuficient al autorităţilor sanitare pentru programele de tratament al durerii, nerecunoaşterea activităţilor de tratament al durerii de către autorităţile financiare (35). Totodată este citată educarea insuficientă a personalului implicat în tratamente (113).

Există multiple bariere în special la nivelul celor implicaţi în tratament: subevaluarea durerii pacienţilor, percepţia divergentă legată de nevoile pacienţilor, între cei ce-i îngrijesc, împotrivirea medicilor de a utiliza analgezice potente, precum şi încăpăţânarea lor de a supraestima eficacitatea altor tratamente (28). În acest sens, Societatea americană a durerii

(American Pain Society) militează din 1991 pentru introducerea unor programe care să îmbunătăţească continuu pregătirea şi cunoştinţele celor implicaţi în tratarea durerii (3).

În literatură se citează atitudinea unora dintre pacienţi care nu declară nivelul crescut al durerii pentru că se aşteaptă să-i doară şi consideră că sunt alte probleme medicale mai importante care trebuie rezolvate, durerea nefiind, consideră ei, unul dintre aspectele cruciale ale momentului respectiv. De aceea suportă stoic, dar îşi reduc mişcările ca autoprotecţie (108).

Educarea pacienţilor în legătură cu durerea poate fi iniţiată prin media, dar mai ales şi mai exact de către personalul medical. Implicarea personalului medical, ca şi a instituţiilor medicale are şi rolul de a incita şi determina îmbunătăţirea practicilor de tratament al durerii.

Ca exemplu, iniţiativele majore în Franţa începând cu 1993 includ publicarea unor ghiduri de preluare în îngrijire a pacienţilor cu dureri, includerea de cursuri asupra tratamentului durerii pentru studenţii de la medicină. Autorităţile politice şi din Ministerul Sănătăţii au conlucrat pentru asigurarea unui plan naţional asupra durerii (21). S-au implicat şi mediile de informare în masă care, deşi au prezentat unele aspecte ambiguu, după aprecierea unor autori, au contribuit alături de programele naţionale la conştientizarea pacienţilor în legătură cu durerea şi tratamentul ei (42).

26.3. Combaterea durerii preoperatorii

Măsurile ideale peroperatorii de combatere a nocicepţiei ar trebui să se concentreze mai mult asupra posibilităţilor de prevenire decât asupra intervenţiilor terapeutice de control asupra reacţiilor secundare sensibilizării centrale şi a răspunsului la stres. Abordarea actuală a consecinţelor fiziopatologice induse prin leziunea tisulară se concentrează pe introducerea de metode preoperatorii şi intraoperatorii care pot preveni sau minimaliza hipersensibilitatea postlezională. Sunt numeroase studii care încearcă să rezolve această problemă. Unele susţin conceptul de „analgezie preventivă” (*preemptive analgesia*).

Importanţa relativă a analgeziei preventive asupra prevenirii efectelor secundare şi sechelelor depinde de mai mulţi factori care includ starea preoperatorie a pacientului, dar şi localizarea şi extinderea intervenţiei chirurgicale. Se consideră că analgezia preventivă are un impact substanţial asupra pacienţilor care prezintă diferite disfuncţii şi cu rezerve reduse fiziologice, şi cu rezultate mai puţin clare/evidente în cazul pacienţilor „sănătoşi” – aceştia se consideră în general că suportă mai uşor perturbările induse de intervenţia chirurgicală.

Conceptul analgeziei preventive este teoretic şi s-a considerat iniţial că opioizii, acţionând presinaptic, ar determina inhibiţia eliberării de neurotransmiţători de la nivelul terminaţiilor primare aferente, iar la nivel postsinaptic, prin reducerea stimulării neuronilor din cornul dorsal ar preveni dezvoltarea sensibilizării centrale. Studiile clinice nu au validat utilizarea opioizilor în analgezia preventivă.

S-a susţinut ideea folosirii de anestezice locale pentru blocarea transmisiei la nivelul axonilor aferenţi prin care se previne activarea neuronilor centrali cu sensibilizarea de rigoare. Studiile clinice au invalidat ideea utilizării de anestezice locale în cazul durerii persistente. Acest lucru se poate datora stimulării continue determinate de mediatorii inflamatori, iar activitatea aferenţelor primare poate continua activarea şi sensibilizarea neuronilor centrali şi după ce anestezia locală a indus blocarea iniţială a aferenţelor. Aceasta sugerează importanţa duratei de acţiune a blocului analgezic local. Mai mult, studiile recente nu aduc date evidente care să susţină utilizarea intratecală de opioizi cu/fără anestezice locale ca strategie preventivă a durerii în cazul durerii postoperatorii.

Date recente prezintă studii legate de administrarea intratecală prelezional a unei asocieri de opioid, anestezic local şi antagonist NMDA care ar reduce răspunsul nociceptor persistent mult mai mult decât prin administrarea medicamentelor, postlezional. Toate aceste date care produc multă confuzie şi chiar exasperare sunt cauzate de lipsa cunoaşterii exacte a rolului receptorilor NMDA, a sensibilizării centrale a extinderii zonei receptoare de la nivelul cornului dorsal, ca şi locul multiplilor neurotransmiţori excitatori în durerea umană post-operatorie; după cum nu se cunoaşte bine nici importanţa altor procese bănuite că ar fi implicate, precum potenţarea pe termen îndelungat şi neuroplasticitatea.

S-a utilizat anestezia locală pentru inducerea de analgezie preventivă, dar tot fără rezultate semnificative. La fel sunt studiile legate de administrarea peridurală de anestezice locale cu/fără opioizi dar numărul studiilor pozitive este de două/şase negative. Chiar utilizarea de ketamină peridural nu a prezentat rezultate constant promiţătoare. (vezi capitolul Ketamină)

Se discută faptul că odată ce cascada inflamatorie a fost declanşată, activarea şi sensibilizarea nociceptorilor începută şi mediatorii eliberaţi, orice medicament administrat acum nu va putea avea efect de prevenire a durerii!

Recent s-a arătat că prin administrare anterior agresiunii chirurgicale a unui antagonist al receptorului neurokininei şi gabapentin, se obţine reducerea hiperalgeziei persistente şi a alodiniei, pentru o durată mai mare de timp şi într-o proporţie mai mare, decât administrarea lor după intervenţia chirurgicală. Aceste medicamente pun problema unor strategii noi, posibile, sau pot indica noi căi de investigare a tratamentului durerii (99).

Modificări minime sistemice sau la nivelul sistemului nervos central sunt induse de intervenţiile chirurgicale minore sau cu localizare periferică şi care sunt executate cu ajutorul anesteziei locale. Cu cât procedura chirurgicală este mai întinsă, răspunsul neuro-endocrin este mai mare şi sensibilizarea centrală pentru durere, mai extinsă.

De aceea a devenit evident în timp că modificările fiziopatologice postoperatorii nu pot fi considerate mecanisme homeostatice, fiind reacţii de răspuns reproductibile la agresiunea de la nivel tisular, care induc multiple efecte adverse fiziopatologice. Aceste reacţii modulează evoluţia postoperatorie. Pentru modularea pozitivă ca ţintă finală sunt concentrate studiile actuale asupra eficacităţii diferitelor tehnici, strategii anestezice şi analgezice cu intenţia expresă de a reduce dereglările neuronale şi de mediatori celulari observate după leziunea chirurgicală (48).

De aceea, în orice situaţie în care pacientul este compensat respirator şi cardiovascular, dar are dureri, trebuiesc intreprinse măsuri pentru combaterea lor. Se apelează la diferite medicamente în funcţie de cauza durerii şi de patologia asociată.

Să nu uităm că un pacient agitat ce acuză dureri mari, dar la care examenul clinic nu relevă o afecţiune gravă, poate fi doar speriat şi să exagereze. Dacă i se vor da mai multe relaţii despre starea lui şi date referitoare la măsurile terapeutice planificate, poate deveni cooperant, iar durerea să devină pentru el mai suportabilă.

Dar şi reversul poate fi adevărat. Clinic să nu poată fi decelată o cauză verosimilă în acel moment pentru durerea descrisă, iar aceasta să apară sau să se exacerbeze în timp şi abia atunci să se găsească originea durerii. De aceea durerea trebuie reevaluată în timp şi să se apeleze la orice instrumente de diagnostic disponibile (echo, CT) pentru că durerea este un simptom care atrage atenţia asupra unui fenomen patologic şi tratamentul trebuie direcţionat asupra etiologiei şi nu doar simptomatic, atunci când se poate. Tratamentul durerii în aceste cazuri este un tratament adjuvant şi nu trebuie să ne facă să pierdem din vedere căutarea cauzei care determină durerea.

Dacă este suspicionată o afecţiune chirurgicală şi s-a administrat un opioid datorită durerii mari, trebuie de precizat chirurgului care examinează pacientul ce tratament a primit

Scanned with OKEN Scanner

pacientul pentru a nu altera concluzia diagnostică printr-o falsă constatare de ameliorare a unei stări patologice şi să nu fie depistată o posibilă urgenţă chirurgicală.

Astfel, pot fi folosite de la analgetice minore ca Noraminofenazona (Algocalmin) sau antiinflamatoare nesteroidiene ca Ibuprofen (200 mg) sau Diclofenac care au activitate multiplă, interacţionând cu căile serotoninergice şi activând totodată producerea NO la nivel spinal nu inhibând doar sinteza prostaglandinelor (18).

Pentru dureri mai mari se poate utiliza Tramadolul (100 mg) ce acţionează pe receptori μ_1 şi pe căile serotoninergice, fiind un analgezic de treapta a doua pe scara OMS (104).

Dacă, nu se are în vedere o intervenţie chirurgicală cu anestezie generală în scurt timp, se pot utiliza agonişti-antagonişti opioizi de tip Buprenorphină-Butorphanol (2-4 mg), Pentazocină (1 mg/kg), dar trebuie de avut în vedere efectul lor secundar de sedare, dar şi posibile tulburări de conşienţă, şi creştere a tensiunii arteriale, care sunt poate mai evidente după administrarea pentazocinei.

Pentru că este un tratament simptomatic, nu se poate combate complet durerea dar ameliorarea durerii deci reducerea intensităţii ei poate fi foarte importantă pentru evoluţia ulterioară a pacientului.

Dacă o intervenţie chirurgicală este iminentă, se poate utiliza Morfina i.m.(0,1-15 mg/kg) i.v. (3-5 mg, repetat), dar supravegherea, monitorizarea respiratorie şi cardiovasculară trebuie să fie maximă. Dozele vor fi aplicate şi în funcţie de vârsta pacientului şi de patologia lui asociată, utilizarea acestui medicament fiind indicată explicit în scris doar de medicul anestezist.

Sunt studii care atestă importanţa reducerii durerii preoperatorii care are consecinţe asupra durerii postoperatorii. Nivelul durerii se răsfrânge asupra cantităţii de opioid utilizate în perioada postoperatorie imediată (93), indicând necesitatea tratării durerii preoperatorii.

26.4. Combaterea durerii intraoperatorii

Combaterea durerii induse de agresiunea chirurgicală, intraoperator, poate fi realizată prin diferite metode. Se are în vedere tipul intervenţiei chirurgicale, durata intervenţiei şi patologia preexistentă a pacientului (codificată în general prin scala ASA – Societatea Americană a Anesteziştilor). Anestezistul trebuie să prevadă posibilele complicaţii operatorii şi necesitatea unor modificări de tehnică operatorie şi deci necesitatea de a utiliza alte medicamente dacă condiţiile o cer, cu posibilele lor interacţiuni medicamentoase nedorite.

Într-o situaţie extremă, se impune ca intervenţia chirurgicală să înceapă (ca un exemplu--limită: situaţia unui pacient în stare de şoc hipovolemic, septic este o urgenţă care nu permite, ca timp, resuscitarea volemică completă, anterior intervenţiei chirurgicale) fără să se administreze un anestezic, urmând ca administrarea lui să fie făcută ulterior, în timp, când situaţia hemodinamică o va permite.

Aceasta este o situaţie în general rară, dar posibilă şi care, corect condusă, nu va determina consecinţe grave din punctul de vedere al analgeziei, în perioada postoperatorie (deşi poate părea paradoxal în contextul prezentat până acum, dar explicabil prin eliberarea de endorfine ca rezultat al reacţiei organismului la agresiune, dacă ar fi să amintim aici doar eliberarea de prehormon-promelanocorticotropina, din care se desface ß-endorfina).

La cealaltă extremă este una din tehnicile care este depăşită actualmente – anestezia din chirurgia cardiacă, în care se administrează opioizi (Fentanyl) în doze până la 100 μg/kg.

Între aceste extreme, anestezistul alege tehnica anestezică şi dozele de opioid în funcţie de necesităţi.

Combaterea durerii (deşi, mai bine spus, intraanestezic se încearcă prevenirea durerii şi combaterea efectelor sale) se poate face fie prin anestezie locală, loco-regională, i.v. anestezie generală, acupunctură, hipnoză, sau asocieri între diferite tipuri de anestezie.

Anestezia locală este tipul de anestezie care blochează transmisia nervoasă de la locul „agresiunii".

Poate fi îmbunătăţită prin asociere cu alte medicamente administrate intravenos care vor potenţa acţiunea locală antinociceptivă.

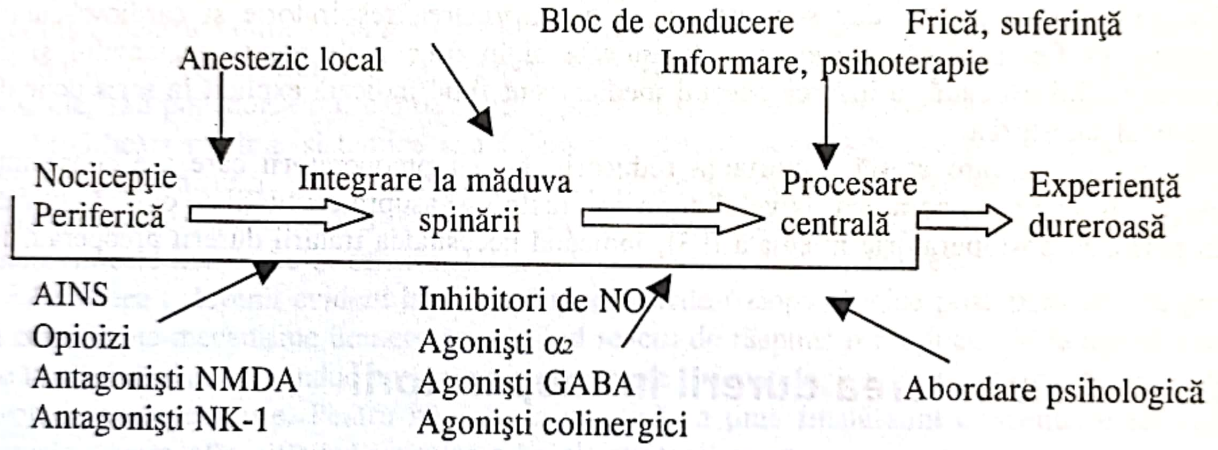
Asociaţia Americană a Stomatologilor şi Societatea Anesteziştilor a făcut o gradare a metodelor, definite astfel (17):

Analgezie – scăderea sau eliminarea durerii la pacientul conştient.

Anestezie locală – eliminarea senzaţiei şi acţiunii motorii într-o parte a corpului prin aplicare topică sau injectare regională de anestezic local.

Sedare/analgezie (*conscious sedation*) – nivel deprimat de conştienţă ce permite pacientului să-şi menţină calea aeriană şi să răspundă corespunzător la stimuli fizici şi comenzi.

Sedare profundă – conştienţă deprimată controlat, însoţită de pierderea parţială sau completă a reflexelor protectoare, inclusiv cele legate de calea aeriană.



Anestezia locală – reprezintă injectarea de anestezic local – xilină 1-1,5% sau marcaină 0,25% la nivelul zonei şi pe întinderea corespunzătoare inciziei chirurgicale. Penetrarea în profunzimea ţesuturilor pentru rezolvarea procesului patologic necesită infiltrarea cu anestezic local, strat cu strat. Trebuie avut în vedere să nu se depăşească doza toxică pentru fiecare anestezic utilizat! Este o anestezie foarte bună dacă este efectuată corect.

O dată cu dezvoltarea serviciilor private de chirurgie şi cu rezolvarea ambulatorie a unor afecţiuni chirurgicale, numărul cazurilor operate sub anestezie locală creşte foarte mult.

Un studiu publicat în 2001 prezintă rezultatele unui astfel de centru care a rezolvat cu anestezie locală 1000 de cazuri de hernii inghinale cu rezultate foarte bune. Autorii prezintă tehnica ca fiind aproape ideală datorită simplicităţii, costului redus, absenţei efectelor potenţial negative cardiovasculare, care sunt posibile în cadrul unei anestezii regionale sau generale (10).

Atunci când situaţia o cere (pacient anxios, agitat sau care doreşte să aibă amnezia perioadei de intervenţie), se pot utiliza alături de anestezicul local, unul dintre următoarele medicamente: Midazolam 2,5-7,5 mg, Propofol 25-100 mg, Tiopenthal 50-150 mg, Ketalar 20-40 mg sau sistemul PCA (*patient controlled analgesia*) cu midazolam 0,5 mg şi fentanyl 25 μg/ml – cu blocarea administrării timp de 5-10 minute.

În ultimii 6-7 ani se încearcă şi asocierea de Morfină la anestezicul local în infiltraţiile locale datorită punerii în evidenţă a receptorilor μ pe terminaţiile nervoase periferice (ortopedie – intraarticular, operaţii pe mână) (112).

Scanned with OKEN Scanner

Sunt studii recente care încearcă să demonstreze posibilitatea utilizării asociate de tramadol cu anestezicul local în cazul infiltraţiilor locale datorită acţiunii sale la nivelul nervului, descrisă ca acţiune de tip anestezic local (116).

Recent s-a demonstrat potenţarea anesteziei locale prin coadministrare de Clonidină (4) la un anestezic local, intraarticular.

Acţiunea locală a Clonidinei se datorează blocării transmisiei nociceptive pe fibre C şi Aδ, dar şi prin eliberarea substanţelor enkefalin-like ce contribuie la analgezia periferică.

Datele unor studii prezintă ideea unei interacţiuni opioid-receptor noradrenergic care contribuie la analgezie (14). În acest sens studiile arată o toleranţă încrucişată în analgezie, între morfină şi clonidină (15), iar efectul antinociceptiv al clonidinei poate fi antagonizat de naloxon (16).

Anestezia loco-regională – blocarea transmisiei prin tunchiuri nervoase ca bloc axilar, femural, anestezie subarahnoidiană, peridurală : unde anestezicul local este injectat perinervos, va bloca transmisia şi deci nocicepţia, dar şi eliberarea de hormoni de stres.

Utilizarea clonidinei aplicată selectiv o dată cu administrarea de anestezic local pentru blocurile nervoase prelungeşte durata blocului senzorial. Autorii studiului susţin existenţa unui efect specific al clonidinei asupra nervilor periferici, ceea ce prezintă un interes deosebit în chirurgia ambulatorie şi în chirurgia reparatorie de tendoane în care funcţia motorie este bine de menţinut neafectată pentru verificarea rezultatelor şi eventuale corecţii intraopertorii (91).

În spaţiul subarahnoidian, în LCR, se introduce anestezicul local cu sau fără opioid (morfină 0,1-0,4 mg).

Vom aminti aici posibilitatea utilizării unei benzodiazepine administrată intratecal (subarahnoidian), chiar dacă în acest moment utilizarea medicamentului este încă într-un stadiu experimental.

Studiile umane au prezentat efectul analgezic obţinut după administrarea subarahnoidiană de midazolam (81). Eficacitatea sa analgezică a fost prezentată după administrarea medicamentului singur sau în asociere cu anestezice locale, atenuând durerea postoperatorie (82).

Mecanismul de acţiune este controversat, determinat după unii autori de activarea receptorilor benzodiazepinici cu interacţiune indirectă la nivelul transmisiei modulate de opioid la nivelul cornului posterior medular (83). În alte studii se evidenţiază o cuplare directă la nivelul receptorului opioid de la nivel membranar al măduvei spinării (84).

Un studiu mai recent concluzionează că unele benzodiazepine se fixează şi activează receptorul k-opioid uman, iar midazolamul activează modest receptorul δ-opioid uman. Şi în acest context, analgezia semnalată după administrarea de midazolam poate fi atribuită parţial stimulării directe a receptorilor opioizi (85).

În spaţiul peridural se injectează anestezicul local cu sau fără opioid – morfină de multe ori. Datorită lipofiliei ei reduse este absorbită puţin în circulaţie, având o durată de acţiune până la 24 de ore, comparativ cu Fentanylul, ce ajunge repede în circulaţia generală şi durata sa de acţiune este mai redusă. În funcţie de volumul de substanţă injectată, se realizează o anestezie suspendată diferită ca întindere de cea subarahnoidiană, care determină analgezie de la un anumit nivel cranial şi complet în „jos" caudal.

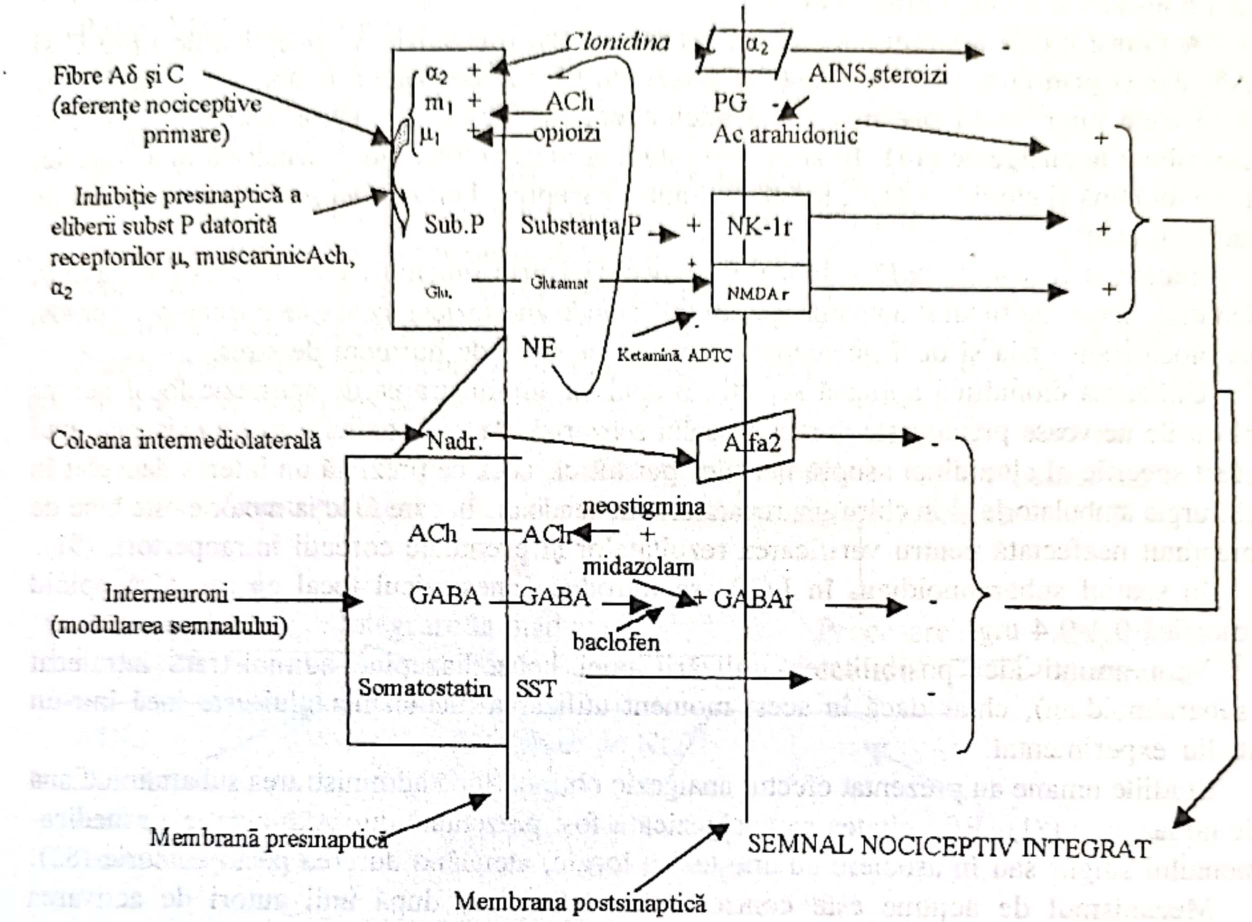
Administrarea medicamentelor în anestezia peridurală poate fi făcută pe cateter, fie în bolus, fie continuu sau în sistem PCEA (*patient controlled epidural analgesia*).

Se poate utiliza metoda „secvenţială sau combinată" peridurală continuă cu injectare anterioară în spaţiul subarahnoidian de medicamente anestezice. Avantajul fiind instalarea rapidă a anesteziei şi durata fiind nelimitată datorită cateterului de peridurală. În plus,

Scanned with OKEN Scanner

analgezia în perioada postoperatorie este asigurată prin injectarea de medicamente tot pe cateterul de peridurală. În spaţiul peridural se administrează anestezic local şi Morfină 1-4 mg.

Se poate asocia administrarea Clonidinei ce potenţează analgezia şi îi creşte durata (8 µg/kg sau 2 µg/kg/h).



Locul de acţiune şi mecanismul unor substanţe cu influenţă antinociceptivă la nivel spinal m_1 = receptor muscarinic tip 1, NE = noradrenalina, Ach = acetilcolina, GABA = ac.γ aminobutiric, GABAr = receptor GABA, NK-1r = receptor pentru neurokinina1, – = inhibiţie, + = activare

O alternativă interesantă descrisă destul de recent este administrarea subarahnoidiană doar de Morfină, anterior începerii intervenţiei chirurgicale şi care asigură potenţarea anesteziei generale, dar şi o bună analgezie în perioada postoperatorie (17).

În cadrul tehnicii de analgezie preventivă se poate considera şi administrarea de ketamină peridural. Activarea receptorului NMDA este esenţială pentru sensibilizarea şi facilitarea centrală a percepţiei dureroase şi a fenomenului de întreţinere „wind-up". Administrarea unei asocieri de opioid cu ketamină pe cale peridurală ar putea, din punct de vedere teoretic, să îmbunătăţească antinocicepţia, eliminând componenta de sensibilizare spinală, dar şi reducând componenta de facilitare centrală (95). Sunt o serie de date care susţin potenţarea activităţii receptorului opioid prin antagonizarea receptorului NMDA (96).

Numeroase studii clinice au prezentat potenţarea din punctul de vedere al analgeziei postoperatorii prin asocierea preoperatorie de ketamină şi morfină (97).

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, sumarea temporală a influxurilor nociceptive poate juca un rol semnificativ în dezvoltarea sensibilizării centrale şi a hiperalgeziei, fenomen pentru elucidarea căruia se efectuează numeroase studii încercându-se blocarea fenomenului de întreţinere „wind-up". Multe din aceste studii au demonstrat implicarea receptorilor NMDA în acest fenomen (104). Inducerea fenomenului de întreţinere este prezentă şi la om, iar diferite studii au indicat că administrarea de antagonişti ai receptorului NMDA este eficientă pentru reducerea durerii evocate la pacienţii cu leziuni inflamatorii la nivelul regiunii care înconjură incizia chirurugicală (105) (vezi şi capitolul despre fenomenul de întreţinere).

Secundar acestor elemente, un studiu multicentric susţine că asocierea de ketamină 1 mg/kg cu morfină 50 μg/kg, administrate peridural şi anterior intervenţiei chirurgicale, a redus cantitatea de narcotic utilizată intraoperator şi a crescut timpul până la prima administrare de analgezic postoperator. Dar ulterior, dozele necesare de analgezic nu au fost diferite comparativ cu cele utilizate la pacienţii cu protocoale obişnuite de anestezie (98).

Anestezia regională intravenoasă

Pentru chirurgia membrelor (mână, antebraţ, gambă) se poate utiliza anestezia regională intravenoasă (Lidocaină 0,5% 20-40 ml). Pe o perioadă de 60 min. este o anestezie bună şi fără sângerare. Recent s-a asociat administrii de anestezic local a unui opioid, ceea ce determină potenţarea analgeziei (Mialgin 30 mg) (5). Această asociere care induce îmbunătăţirea analgeziei este considertă de unii autori că se produce datorită proprietăţilor de anestezic local pe care le prezintă mialginul şi fentanylul (50). Sunt studii destul de recente care atribuie şi tramadolului astfel de proprietăţi – 100 mg tramadol asociat la 40 ml mepivacaină 1% a îmbunătăţit blocul realizat la nivelul plexului brahial pentru chirurgia antebraţului şi mâinii (51). Pe baza acestor date, unii autori au studiat eventualele efecte aditive analgezice ale asocierii de tramadol în cazul anesteziei regionale intravenoase. Autorii nu au putut evidenţia astfel de efecte, dar consemnează apariţia analgeziei mai repede în cazul introducerii de tramadol alături de anestezicul local (52).

Un grup de cercetători canadieni au investigat pe o perioadă lungă eficacitatea diferitelor medicamente asociate anestezicelor locale pentru anestezia regională intravenoasă, cu implicaţii şi asupra analgeziei postoperatorii.

Concluzia lor este că asocierea cu AINS este benefică, pentru primele două zile se preferă ketorolacul, după care ibuprofenul este medicamentul cu cel mai bun raport eficacitate/preţ.

Asocierea de clonidină în doză de 1 μg/kg are efecte benefice atât intraoperator, crescând toleranţa faţă de strâgerea determinată de tourniquet, dar prelungind şi calitatea analgeziei din perioada postoperatorie.

Administrarea de opioizi nu induce fenomene adjuvante spectaculoase, preferinţa fiind pentru petidină, la care dezavantajul este reprezentat de efectele secundare – greaţă şi vărsături care apar cu frecvenţă mare după scoaterea tourniquetului (200).

Anestezia monitorizată (*monitored anesthesia*) este o formă de anestezie/analgezie care presupune o analgezie bună la un pacient sedat care respiră spontan, oxigenat cu masca de oxigen şi la care este obligatorie monitorizarea presiunii arteriale, pulsului, ecg şi a saturaţiei de O_2 transcutanate. Se practică pentru intervenţii chirurgicale în ambulatoriu, intervenţii de chirurgie maxilofacială, litotripsie extracorporală. Această tehnică este avantajoasă şi utilă datorită revenirii rapide a stării complete de conştienţă în prezenţa unei sedări minime reziduale, postoperatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvent se utilizează alfentanil în cadrul mai restrâns al analgeziei/sedare controlate de pacient (*patient-controlled sedation*), tehnica pe care medicii şi pacienţii din unele spitale corespunzător dotate o preferă (92).

Asocierea de propofol creşte sedarea, potenţează analgezia şi reduce greaţa şi frecvenţa vărsăturilor din perioada postoperatorie, fără a induce depresie respiratorie. Totuşi, autorii consideră că alfentanilul nu este opioidul ideal în aceste cazuri datorită duratei sale mari de acţiune comparativ cu propofolul.

Utilizarea remifentanilului, un opioid sintetic cu acţiune ultrascurtă, datorită metabolizării sale la nivel sanguin, sugerează multe avantaje clinice, dar pe seama unui preţ foarte mare; preţ prohibitiv pentru România.

Totuşi, cei care îşi pot permite, au utilizat conform literaturii, remifentanil în sistem analgezie-controlată de pacient pe perioada naşterii, reducând durerea, iar sedarea este minimă (93). Durata de acţiune a remifentanilului este aproximativ egală cu a propofolului şi nu determină sedare postoperatorie.

Într-un centru canadian de chirurgie urologică s-a utilizat metoda de sedare/analgezie controlată de pacient, prin administrarea unui amestec de remifentanil 10 μg/ml şi propofol 5 mg/ml, cu blocare a administrării timp de 20 secunde. Utilizarea în combinaţie a celor două medicamente a determinat reducerea dozei totale de remifentanil, pacienţi fără durere şi o reducere semnificativă a greţurilor şi vărsăturilor postoperatorii. Apariţia unui grad variabil de depresie respiratorie, în special la pacienţii peste 70 de ani, subliniază necesitatea utilizării unei monitorizări stricte şi prin capnografie. Autorii recomandă această tehnică în cadrul conceptului de fast-track (94).

Anestezia intraoperatorie

În funcţie de raportul între prezenţa şi cantitatea anestezicului volatil şi cantitatea de opiod, are diferite denumiri (pivot inhalator, balansată, NLA, IV totală).

Combaterea durerii se face prin administrarea de opioizi – Morfină (rar acum), Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl. Pentru a reduce cantitatea de opioizi şi efectele secundare nedorite – ca depresia respiratorie –, se administrează şi alte droguri ce potenţează anestezia – ca tranchilizante (Diazepam, Midazolam), hipnotice (Propofol), neuroleptice (Clorpromazina, Didrobenzperidol).

Cu toate acestea, eliberarea hormonilor de stres, semn că efectele agresiunii nu sunt complet blocate, există. Doar combinarea anesteziei generale cu anestezia peridurală continuă, reuşeşte să reducă foarte mult creşterea nivelului plasmatic al hormonilor de stres.

Ceea ce este important de subliniat este faptul că toată lupta cu durerea intra- şi postoperator este îndreptată în direcţia obţinerii unei analgezii cât mai bune şi a unei treceri de la perioada anestezică la cea postoperatorie cât mai lin din punctul de vedere al analgeziei.

De aceea se încearcă diferite metode de îmbunătăţire a analgeziei peroperatorii cu reducerea cantităţii de opioizi pentru a elimina nevoia de ventilaţie mecanică postoperatorie prelungită.

O metodă de îmbunătăţire a analgeziei este utilizarea de $\alpha 2$ *agonişti* pre- şi intraanestezic, ceea ce duce la scăderea eliberării de noradrenalină, iar eliberarea centrală de endorfine determină reducerea necesarului de opioid.

Este cunoscută implicarea sistemului adrenergic, iar noradrenalina este neurotransmiţătorul care participă în reglarea percepţiei dureroase. Utilizarea de agonişti α_2-adrenergici este deja o practică curentă pentru tratamentul durerii, medicamentele care interacţionează cu receptorii adrenergici la nivelul SNC influenţează percepţia nociceptivă (ex.: antidepresoarele).

Studiile actuale care acoperă diferitele aspecte patologice au semnalat creşterea nivelului sistemic de cytokine proinflamatorii cum ar fi TNF-α şi totodată creşterea percepţiei

dureroase (86). Activarea cascadei cytokinelor proinflamatorii care se produce pe perioada unor afecţiuni sistemice determină şi modificări comportamentale, dar şi simptome dureroase ca mialgii, artralgii şi hiperestezie. Studiile pe animal au evidenţiat sinteza de TNF-α la nivelul neuronilor din regiuni distincte ale SNC şi care sunt implicaţi în modificările neuroplastice ale neuronilor adrenergici cu rol în percepţia dureroasă (87).

Un studiu actual prezintă rezultatele utilizării preoperatorii de agonist α_2-clonidina, care reduce răspunsul de stres central şi periferic cu diminuarea semnificativă a producţiei de TNF-α şi cu simpaticoliză peroperatorie. Rezultatul, care este de altfel cunoscut, asigură sedare adecvată şi scade necesarul de analgezic din perioada postoperatorie. Autorii sugerează utilizarea clonidinei (0,1 mg seara preoperator şi 0,1 mg în dimineaţa operaţiei, datorită acestor duble avantaje) în tratamentul pacienţilor critici (88).

Se poate utiliza şi asocierea cu *preemptive analgesia*, obţinută prin administrarea de medicamente în perioada preanestezică cum ar fi : antiinflamatoare nesteroidiene, dar riscul de sângerare nu a încurajat utilizarea lor în chirurgia generală, ci doar in stomatologie. Se pot utiliza opioizi ca Morfina 0,1-0,15 mg/kg, dar rezultatele nu sunt constant confirmate (10).

Rezultate pozitive mai frecvent publicate sunt date după utilizarea Ketaminei 0,1-0,15 mg/kg, doză repetată la interval de 60 min. în intervenţii de lungă durată.

Eficacitatea Ketaminei se explică prin următoarele elemente (vezi şi capitolul despre ketamină) :

Acţiunea inhibitorie a receptorilor NMDA, legată de transmisia durerii, dar şi de memoria durerii. Astfel, stimulăm receptorii opioizi şi blocând receptorii NMDA vom obţine o analgezie superioară, comparativ cu administrarea de Morfină în perioada preanstezică, ce acţionează doar la receptorii opioizi, interferând doar cu o grupă de receptori (18). Unul din studiile care susţin mecanismul de analgezie preventivă după administrarea de ketamină anterior începerii operaţiei arată că o doză de 0,15 mg/kg induce în perioada postoperatorie un nivel bun de analgezie, cu reducerea necesarului de analgezic. Operaţiile efectuate la care s-a utilizat acest tratament sunt intervenţii ortopedice ambulatorii de artroscopie (89).

După cum s-a amintit în repetate rânduri, agresiunea chirurgicală induce activarea ciclooxigenazei-2 (COX-2) cu eliberare de prostaglandine care sensibilizează nociceptorii periferici şi determină fenomenul de hiperalgezie primară. De aceea pare logică administrarea de NSAID anterior traumatismului pentru prevenirea dezvoltării sensibilizării primare.

Antiinflamatoarele nesteroidiene convenţionale inhibă nespecific ciclooxigenazele 1 şi 2 (COX-1 şi COX-2), inhibând producţia de prostaglandine. Dar efectul antinociceptiv este atribuit inhibiţiei de COX-2, enzimă a cărei activitate este indusă de declanşarea fenomenului inflamator, fenomen prezent şi la nivelul polimorfonuclearelor şi macrofagelor (99). Inhibiţia concomitentă a celor două enzime interferează cu funcţia normală a trombocitelor şi poate determina complicaţii hemoragice gastrointestinale sau poate contribui la inducerea insuficienţei renale. Inhibitorii specifici de COX-2 au efect antiinflamator şi analgezic, dar cu efectele secundare nedorite menţionate mult diminuate.

Acest aspect le recomandă pentru utilizarea în perioada peroperatorie.

Un studiu recent susţine această ipoteză : refecoxib, un inhibitor COX-2 cu administrare orală, determină analgezie bună postoperatorie după meniscectomie artroscopică în doză de 50 mg preoperator. Se observă şi reducerea necesarului de opioid postoperator (81).

Un alt studiu efectuat în chirurgia maxilofacială prezintă eficacitatea sa în combaterea durerii postoperatorii, dar şi absenţa complicaţiilor, ca şi buna tolerabilitate a medicamentului parecoxib sodic administrat parenteral, autorii sugerând posibilitatea de utilizare în condiţii de siguranţă, postoperator (90).

Utilizarea de inhibitori de COX-2 a fost studiată şi în chirurgia coloanei vertebrale. Administrarea de rofecoxib preoperator, în scop de analgezie preventivă, a determinat, după

Scanned with OKEN Scanner

datele prezentate de autori, reducerea consumului de morfină iar analgezia a fost de foarte bună calitate. Comparativ cu celecoxib, alt inhibitor de COX-2, rofecoxib are o durată de acţiune de până la 24 de ore, ceea ce-l face mult mai interesant pentru practica medicală (100).

Aceste date par promiţătoare atât ca sugestie pentru analgezie preventivă, cât şi ca posibilitate de utilizare ţintită cu intenţie antiinflamatoare pe enzima indusă de agresiune.

26.5. Combaterea durerii în perioada postoperatorie

Durerea, după cum se ştie, este iniţiată prin activarea unor căi specializate aferente primare: fibre subţiri mielinizate Aδ şi fibre nemielinizate C. Transmisia prin aceste fibre determină senzaţii care au calităţi diferite; activarea concomitentă induce o dublă durere: prima acută, ca o perforaţie, este mediată de activarea fibrelor Aδ; a doua, ca o arsură, mediată de fibrele C (53). Astfel, diferitele tipuri de durere pot fi induse de activitatea predominantă a uneia sau alteia dintre căile de conducere.

Durerea postoperatorie este un exemplu, datorită activării ambelor tipuri de căi. Dar după unii autori, în perioada postoperatorie imediată, durerea este dominată de activarea fibrelor C. Acest fenomen se produce pentru că la aferenţele Aδ se reduce sau se întrerupe transmiterea dacă stimularea este constantă (cazul unei plăgi), iar fibrele C continuă transmiterea semnalului nociceptiv. Dacă la nivelul plăgii se produce un nou tip de stimulare ca în cazul mişcării, tusei, atunci fibrele Aδ sunt reactivate. Aceste fibre fiind implicate diferit în durerea postoperatorie, importanţa lor în recuperarea postoperatorie, ca şi în inducerea durerii cronice este diferită.

Durerea mediată de fibrele C răspunde bine la administrarea de opioizi, dar cea mediată de fibrele Aδ este mai puţin influenţată. Adică durerea „tonică” este stăpânită cu opioizi, dar durerea indusă de mişcare necesită doze crescute de opioizi cu risc major de incidente toxice. Ar fi de dorit, din această cauză, utilizarea de alte medicamente asociate opioizilor pentru atenuarea durerii asociate fibrelor Aδ.

Receptorii μ sunt localizaţi atât presinaptic pe terminaţiile primare aferente, cât şi pe dendritele şi pe corpii celulari ai neuronilor din cornul dorsal al măduvei spinării (54). De aceea analgezia determinată de introducerea la nivel spinal a opioizilor se produce datorită acţiunii la două niveluri: presinaptic, inhibând eliberarea de neurotransmiţător de la nivelul terminaţiilor primare aferente, dar şi prin inhibarea postsinaptică la nivelul neuronilor cornului dorsal. *Primul mecanism*, legat de fibrele C, determină reducerea intrării de Ca^{++} în celulă (55).

Al doilea mecanism induce creşterea mişcării de K^{+} postsinaptic la nivelul celui de-al doilea neuron din cornul posterior care primeşte stimularea prin ambele fibre, Aδ şi C. Observăm din aceste date că opioizii acţionează prin două mecanisme asupra durerii transmise prin fibrele C şi doar prin unul care influenţează transmisia prin fibrele Aδ. Acest lucru ar explica eficacitatea mai mare asupra durerii transmise prin fibrele C.

Implicarea transportului de Ca^{++} în transmisia durerii sugerează posibilitatea asocierii unui inhibitor de canal de Ca^{++} la administrarea de opioid în tratarea durerii postoperatorii. Canalele de Ca^{++} de tip N sunt implicate în transmisia mesajului nociceptiv de la periferia sistemului nervos către partea centrală. Astfel, canalele de Ca se găsesc în număr mare la nivelul terminaţiilor centrale ale aferenţelor primare (56). Mai mult, inhibitorii de canal calcic au efect antinociceptiv în urma administrării unice, dar şi în asocierea cu opioizi (57).

Problema principală este dată de necesitatea administrării de doze mari de inhibitori de canal calcic pentru a obţine analgezie, ceea ce induce apariţia de efecte secundare, deci cu

un index terapeutic redus. Asocierea lor cu opioizii determină o analgezie bună. Care este mecanismul acestei interacţiuni nu este încă clar, pentru că unii autori afirmă efecte aditive, în timp ce alţii susţin că este vorba de o sinergie farmacologică (57).

În acest sens, studii recente au pus în evidenţă acţiunea foarte eficace antinociceptivă a unui tip de blocant de canal calcic-N, în asociere cu morfina, asupra durerii transmise prin fibrele Aδ (58).

În funcţie de întinderea operaţiei, de tipul ei, sunt diferite metode de analgezie de la utilizarea analgeticelor minore ca Algocalmin-noraminopiridină + antiinflamatoare nesteroidiene în stomatologie, la opioizi în chirurgia generală, toracică.

Important este ca analgezia să nu se facă doar o zi în perioada postoperatorie, ci pe o perioadă de 4-5 zile.

Analgezia este optimă cu Morfină, Fentanyl, prin administrare în peridurală continuă, IV, în perfuzie intermitentă, continuă, sau sistem PCA (Morfină 10 mg/h cu bolus la cerere de 1 mg şi blocare a administrării pe o perioadă de 5-10 min.). Se pot utiliza şi agonişti-antagonişti în perfuzie continuă, cu rezultate foarte bune (Butorphanol 0,3-0,5 mg/h).

Un aspect important cu implicaţii pe termen lung este sindromul posttoracotomie. Literatura sugerează că până în acest moment nu s-a găsit o tehnică anestezică şi de analgezie eficace pentru prevenirea acestui tip de durere cronică. Studiul unor autori turci care au o experienţă vastă şi foarte interesantă asupra utrilizării tehnicilor de analgezie/anestezie peridurală toracică prezintă reducerea frecvenţei şi a intensităţii acestui sindrom prin utilizarea acestor metode. Autorii susţin că administrarea cu 30 de minute anterior începerii operaţiei de bupivacaină 0,1% cu 1 mg morfină, urmată de administrare continuă de amestec anestezic-bupivacaină 1% cu morfină 0,1 mg/ml, într-un ritm de 7 ml/oră, a condus la cele mai bune rezultate comparativ cu protocoale de administrare peridurală clasică sau de anestezie generală (80).

Dar analgezia de cea mai bună calitate se obţine în sistem PCA (după cum reiese din majoritatea studiilor actuale), pentru că pacientul simţind apariţia durerii, impune prin apăsarea butonului de la seringa automată, conform programului, injectare de analgezic, ceea ce va induce realizarea unui nivel optim al opioidului, cu o constanţă remarcabilă doar la nivelul parametrilor de analgezie şi fără depresie respiratorie importantă. Acest sistem se apropie cel mai mult de deziderătul clasic : *se utilizează mai puţin opioid dacă se administrează anterior apariţiei durerii decât după apariţia ei* (20).

Sistemul PCA se utilizează din ce în ce mai frecvent şi în serviciile de obstetrică, pentru analgezia postoperaţie cezariană. Opioidul utilizat în general este morfina, existând temeri legate de trecerea medicamentului în laptele mamei, cu inducerea depresiei respiratorii la nou-născut. Dintre metaboliţii morfinei, morfin-6 glucuronid este activ dar reprezintă doar 10% din metaboliţi. Mai multe studii confirmă nivelul redus al acestui metabolit în laptele matern, ceea ce presupune, după datele furnizate de autori, posibilitatea utilizării morfinei în sistem PCA pentru analgezie postoperatorie (113).

Toleranţa

În urma administrării de opioizi chiar pentru scurte perioade de timp apare fenomenul de toleranţă. Mecanismul celular care induce acest fenomen a fost descris ca fiind indus prin mai multe căi posibile : modificarea numărului de receptori μ şi a subtipurilor lor, necuplarea sau desensibilizarea proteinelor G, modificarea transmisiei intracelulare prin mesagerii secunzi – adenil ciclaza, protein kinaza C sau NO sau modificări apărute în zona postreceptoare cu implicarea acizilor glutamat/aspartat, γ-aminobutiric şi a neurotransmiţătorilor monoamonergici (66).

Dezvoltarea toleranţei induse de administrarea opioizilor este una dintre problemele care creează îngrijorare pentru că necesită creşterea dozelor. S-a demonstrat că antagoniştii

receptorului NMDA inhibă dezvoltarea toleranţei (102). Studiile recente precizează că administrarea sistemică sau subarahnoidiană de ketamină atenuează dezvoltarea toleranţei la morfină în cazul rozătoarelor (103).

Mai important pentru noi este dezvoltarea rapidă a toleranţei acute pentru analgezia cu opioizi, fenomen descris pentru remifentanil şi alfentanil (106).

Producerea rapidă a toleranţei, pentru efectul analgezic al opioizilor, este studiată de unii autori care consideră că fenomenul ar putea fi diferit în cazul durerii tonice care durează mult timp. Ei presupun că durerea constantă ar putea, în principiu, să contracareze mobilizarea sistemelor antianalgezice participante în dezvoltarea toleranţei.

Dezvoltarea leziunilor inflamatorii nu previne apariţia toleranţei acute în cazul analgeziei determinate de alfentanil. Din acest motiv, tehnicile anestezice care utilizează doze calculate pe baza unor algoritmi teoretici pot să nu dea rezultatele scontate şi trebuie revăzute prin prisma posibilei toleranţe acute care se poate dezvolta (119).

Sunt discutate în aceste cazuri mai multe mecanisme posibile pentru dezvoltarea toleranţei. Se presupune fie o necuplare a celui de-al doilea mesager la receptorul opioid sau modificări adaptative la stimularea continuă a receptorilor, sau implicarea sistemelor de facilitare a transmisiei dureroase (107). Mecanismele adaptative sugerează că toleranţa pentru opioizi este diferită, în funcţie de condiţiile de administrare şi de medicamentul utilizat. Astfel, antagoniştii receptorului NMDA blochează dezvoltarea toleranţei antinociceptive cronice pentru morfină, dar nu şi pentru fentanyl sau alţi agonişti μ sau δ (108). În inducerea toleranţei cronice, sistemul colecistokininei(CCK) şi cascada receptor NMDA – sistem de sinteză NO joacă un rol important, ultimul sistem considerându-se că facilitează durerea (109). Dacă efectul analgezic al opioizilor în perioada postoperatorie este redus prin dezvoltarea rapidă a toleranţei, prin utilizarea unui antagonist al receptorului CCK sau a unui inhibitor NMDA-NO, se va reduce necesarul crescând de opioid administrat (110).

Pe căile durerii, în mecanismul modulării sunt implicaţi neuroni care conţin 5-HT. Activarea acestor neuroni serotoninergici reduce răspunsul nociceptiv prin intermediul căilor inhibitoare descendente de la nivelul măduvei spinării. În plus, morfina determină eliberare de 5-HT de la nivelul zonelor specifice de proiecţie – rafeul median şi dorsal. Ca dovadă, antagonistul de serotonină metisergid inhibă efectul analgezic al morfinei injectate la nivelul substanţei gri periapeductale (67).

Rezultatele studiilor sugerează că administrarea opioizilor cu medicamente serotoninergice (antidepresoare, antiemetice) ar putea influenţa toleranţa (68).

Hiperalgezia indusă de opioid

Ca o complicaţie a tratamentului cu morfină, insolit ca apariţie este citat şi fenomenul denumit: hiperalgezie indusă de opioid (HIO). Acest aspect apare la reducerea bruscă a dozelor sau după întreruperea administrării când s-au utilizat doze mari sau chiar după administrare intratecală, manifestarea fiind o stare de alodinie la stimulare mecanică uşoară, care dispare după readministrarea de morfină (71).

Mecanismul nu este foarte clar, dar activarea receptorului NMDA este considerată o treaptă importantă (72).

Implicarea receptorului NMDA este descrisă şi în apariţia toleranţei descoperite pentru fentanyl. În aceste situaţii, utilizarea de ketamină, un inhibitor de receptor NMDA, a determinat inducerea analgeziei eficiente. Doza utilizată este mică, de 1 mg/kg/zi (74).

Utilizarea de opioizi ilicit în perioada preoperatorie, neavizarea medicului anestezist asupra acestui abuz poate induce fenomenul de HIO prin neadministrarea de opioid cu

Scanned with OKEN Scanner

consecinţe nefericite. Autorii atrag atenţia asupra acestui aspect: administrarea cronică de agonişi ai receptorilor opioizi anterior inciziei chirurgicale poate influenţa alodinia şi hiperalgezia prin alterarea sistemelor opioidergice implicate în reglarea pragurilor termal şi nociceptiv mecanic (73).

Fenomenul denumit „neuroplasticitate" poate contribui la severitatea durerii postoperatorii. Aminoacizii excitatori participă la activarea neuronilor nociceptivi de la nivelul cornului posterior, ca agonişti ai receptorului NMDA. O serie de date experimentale arată elemente evidente că receptorii NMDA joacă un rol important în plasticitatea neuronală şi în procesul ce determină sensibilizarea centrală la durere. Ketamina reduce durerea ce se dezvoltă după leziunea tisulară indusă de formalină sau de injectarea de carrageenan şi aboleşte potenţarea neuronilor cornului posterior prin stimulări repetate induse de fibrele C, fiind şi inhibitor al receptorului NMDA.

Calea de tratament multimodală caută să găsească o analgezie optimă prin efecte aditive sau sinergice ale medicamentelor. Asocierea de NSAID, ce afectează cascada acidului arahidonic la nivel periferic, cu opioizii ce acţionează central, pe receptori specifici, este eficientă.

Combinarea de NSAID sau acetaminofen cu opioizi în perioada postoperatorie imediată îmbunătăţeşte analgezia, dar scade şi cantitatea de opioizi utilizată, reducând greţurile, vărsăturile, iar funcţia respiratorie este mai puţin afectată. Numeroase studii atestă efectul benefic al asocierii de antiinflamator cu PCA – morfină (69).

După operaţii majore ortopedice sau ginecologice, asocierea de NSAID la analgezia realizată cu opioizi îmbunătăţeşte tratamentul durerii, după cum rezultă din numeroase studii publicate. Unii autori utilizează ketorolac pentru că se poate administra injectabil, dar riscul de sângerare digestivă şi de toxicitate renală a determinat alegerea de alternative ca acetaminofenul. Există în unele ţări propacetamol, un precursor de paracetamol, injectabil, cu activitate analgetică foarte apreciată (70).

În multe situaţii, chirurgia mâinii se efectuează în sistem ambulatoriu, iar durerea postoperatorie este cauza principală de nemulţumire şi disconfort. Este în general tratată cu medicamente pe cale orală, care includ: acetaminofen, AINS, combinaţii de codeină-acetaminofen. Totuşi mulţi pacienţi se plâng de tratamentul insuficient al durerii acasă cu aceste medicamente. Un studiu efectuat anul trecut sugerează că utilizarea tramadolului asigură o analgezie de bună calitate în ziua operaţiei, dar se însoţeşte de greţuri şi vărsături. Utilizarea de metamizol şi acetaminofen asigură o analgezie eficientă doar pentru 2/3 din cazuri. Autorii articolului insistă asupra necesităţii de a informa pacienţii că durerea postoperatorie poate dura mai mult de trei zile, iar unele analgezice eficiente pot prezenta efecte secundare importante (114).

Pentru prevenirea hiperalgeziei secundare-centrale şi reducerea intensităţii sindromului dureros postoperator, antagoniştii de NMDA – de tip Ketamină, în minidoze, sunt recomandaţi înainte şi în timpul operaţiei. Fluxul aferent nociceptiv poate fi scăzut prin anestezice locale. Aplicarea practică a principiilor analgeziei preemptive îmbunătăţeşte eficacitatea şi siguranţa analgeziei în diferite stadii de tratament chirurgical, reduce consecinţele totale şi locale ale traumatismului chirurgical şi scade probabilitatea complicaţiilor (24).

Unele studii subliniază ideea apariţiei modificărilor neuroplastice induse de durerea intensă dacă persistă mai mult de 24 de ore. Neuroplasticitatea se referă la capacitatea neuronilor de a-şi modifica structura şi funcţia după stimulare internă sau externă, realizând noi relaţii pentru complexul stimulare-răspuns. Chiar trumatismul chirurgical induce o formă de perturbare neuroplastică în cadrul căr0ra intervenţia psihologică grăbeşte refacerea. În acest context se apreciază că experienţa dureroasă care se întinde în orele următoare leziunii acute poate influenţa evoluţia durerii în general după luni sau ani de zile.

Autorii consideră că tratamentul durerii postoperatorii trebuie început înainte ca traumatismul să activeze nociceptorii periferici şi să inducă sensibilizarea centrală. Deşi beneficiul analgeziei preventive nu este evident în orice circumstanţe şi în unele cazuri poate să nu fie suficientă pentru abolirea sensibilizării centrale, este indicată şi poate fi un scop pentru practica clinică. Prevenirea nu se realizează doar prin anestezie regională sau prin medicaţie, ci necesită o intervenţie psihoterapeutică pentru a reduce anxietatea şi stresul (112).

Pentru administrarea medicamentelor analgezice poate fi utilizată şi calea orală, deşi este considerată suboptimală din cauza dificultăţii de titrabilitate, timpului dificil de apreciat pentru absorbţie şi pentru atingerea concentraţiei maxime. Absorbţia digestivă este variabilă, iar tranzitul gastric absent în primele ore postoperator. Se pot administra opioizi pe cale sublinguală – buprenorphina (2-5 mg).

Este disponibilă şi forma orală pentru morfină, MST comprimate retard de 30-60 mg, ca şi pentru codeină, DHC continus de 60-90 mg. Calea orală, digestivă, poate fi utilizată pentru intervenţiile din ambulatoriu sau cele care nu afectează starea de conştienţă care poate predispune la complicaţii respiratorii (după administrare) prin aspirarea tabletelor.

Calea transepitelială

Datorită creşterii complexităţii operaţiilor executate în ambulatoriu, creşte şi necesitatea tratamentului analgezic eficient pentru dureri postoperatorii medii spre mari. Sunt deja evaluate metodele de eliberare a analgezicelor potente pe cale transdermală, mult mai eficiente datorită evitării efectului de prim pasaj. Caracteristicile farmacocinetice în primul rând la nivlul absorbţiei determină diferenţe clinice importante pentru această cale de administrare. Astfel, pentru a atinge eficacitatea analgezică optimă, fentanylul transdermal trebuie aplicat cu câteva ore înainte de terminarea anesteziei, diferit de calea transmucoasă, de unde este mai rapid absorbit. Dar şi calea transdermală pune problema titrabilităţii datorită absorbţiei imprecise, care este şi în funcţie de nivelul circulator cutanat. Unele date din literatură prezintă apariţia efectelor secundare – greaţă, vărsături, sedare – ca fiind la un nivel mai crescut comparativ cu alte căi de administrare (27).

Practica utilizării stimulării electrice pentru controlul durerii a început în urmă cu zeci de ani. Reapariţia interesului legat de această metodă se datorează înţelegerii mai bune a datelor de fiziologie în ceea ce priveşte percepţia şi transmiterea durerii.

Unul dintre principalele mecanisme considerat că ar explica mecanismul analgeziei induse de stimularea electrică se bazează pe *Teoria Controlului de Poartă* – Melzack şi Wall.

Mecanisme alternative propuse includ activarea căilor modulatoare descendente ale durerii, inhibarea eferenţelor simpatice, o posibilă blocare tonică (dependentă de stimulare), precum şi posibilitatea conducerii antidromice a impulsului (115). Alţi autori sugerează posibilitatea inducerii unei modificări a nivelului de opioizi endogeni.

Studii recente controlate asupra unei metode de stimulare electrică, TENS – stimularea nervoasă transcutanată, raportează efecte benefice asupra durerii care apar în cazul intervenţiilor maxilofaciale, pentru litotripsie, artroscopie, hemoroidectomie, histerectomie (116). Această metodă de analgezie se presupune că determină eliberarea de endorfine cu efect inhibitor la nivelul cornului posterior medular şi creşte efectul inhibitor descendent al căii modulatorii a durerii. Se realizează prin plasarea de electrozi cutanaţi de o parte şi de alta a plăgii operatorii, cu emiterea de curenţi cu frecvenţă variabilă, oscilând între frecvenţe înalte de 50-100 Hz şi frecvenţe joase de 10-20 Hz. În acest fel durerea este redusă mult, până la dispariţie (21).

A fost utilizată cu succes şi în cazul durerilor postoperatorii din chirurgia toracică, reducându-se necesarul de opioizi.

O altă formă de tratament este terapia cu unde H(HWT). Acţiunea este directă asupra conducerii nervilor periferici. Spre deosebire de TENS, semnalul electric are durată de puls de 16 ms (faţă de 50-200 μs), cu o frecvenţă între 2 şi 60 Hz (faţă de 1-250 Hz) şi o reducere exponenţial bifazică a undei (faţă de o undă rectangulară). A fost folosită cu succes şi pentru tratarea durerilor acute musculo-articulare, dar şi în perioada postoperatorie (117).

Actualmente sunt mai multe metode de stimulare electrică în evaluare clinică: Terapia curetului interferent (*Interferential Current Therapy*), Terapia curentului piezoelectric (*Piezo-Electric Current Therapy*). Autorii sugerează că toate aceste alternative de tratament pot aduce elemente noi utile în tratamentul durerii acute (118).

Sunt descrise şi acupunctura, electroacupunctura ca metode de tratament al durerii. Efectul se apropie de cel generat de TENS, fiind datorat stimulării eliberării de endorfine (22).

În România, utilizarea ei nu este frecventă şi de aceea nu se poate spune dacă metoda este superioară celor utilizate în prezent sau dacă poate fi recomandată utilizarea de rutină.

Cred că merită să amintim aici şi aspectul referitor la durerea peroperatorie pediatrică.

Din datele culese din literatura ultimilor ani, încă reiese persistenţa în mintea prea multor medici a ideii că durerea pediatrică este minoră, copii nu „răspund" la durere, că nu-şi amintesc experienţa dureroasă în aceeaşi măsură ca adulţii, ceea ce nu este deloc adevărat (42).

Multe studii au demonstrat că medicii, asistentele medicale şi chiar părinţii subestimează nivelul durerii resimţite de copii şi că în acelaşi timp exagerează riscurile posibil inerente legate de utilizarea medicamentelor pentru tratarea durerii (43).

Durerea netratată interferează cu somnul, induce oboseală şi o senzaţie de neajutorare, elemente care pot fi suprapuse peste efectele negative întâlnite şi la persoanele în vârstă. S-a observat că aceşti factori se asociază cu creşterea morbidităţii şi a mortalităţii (44).

Durerea poate fi tratată eficient, dar cel mai adesea depinde de modul în care se utilizează metodele de evaluare a durerii, cum ar fi autoraportarea durerii. Pentru copiii incapabili de autoevaluare şi raportare, cum sunt nou-născuţii sau cei care abia învaţă să vorbească, ca şi cei cu întârzieri de dezvoltare neurologică, cu perturbări cognitive, de comunicare, se pot utiliza metodele de evaluare comportamentală (ţipăt, grimase faciale), evaluarea reacţiilor fiziologice (modificarea frecvenţei cardiace, a presiunii arteriale sau a transpiraţiei palmare). Aceste metode trebuie utilizate de echipa medicală implicată în tratamentul postoperator al copilului (45).

Mai interesant şi important totodată este faptul că părinţii sunt implicaţi prin recunoaşterea şi evaluarea durerii copiilor lor şi că ei utilizează tot aceste metode de evaluare, dar şi importanţa convingerii lor că durerea trebuie tratată, constituie baza de tratament care trebuie întreprinsă (46). De aceea părinţii trebuie „educaţi"; concepţiile lor greşite asupra evaluării cât şi asupra tratamentului pot duce la un tratament inadecvat. Din păcate, posibilităţile de „educare" adecvată a părinţilor sunt limitate din cauza resurselor insuficiente, din motive de timp şi din lipsă de personal adecvat unui astfel de scop.

Sunt autori care susţin prin studii utilizarea de videocasete dedicate instruirii părinţilor, care să asigure informaţii clare, eficiente asupra evaluării, tratamentului durerii în funcţie de aceste evaluări, precum şi eficienţa acestei legături cauză – măsură terapeutică (47).

La adulţi, adolescenţi şi la copii peste 6 ani se utilizează frecvent sistemul PCA (48).

Există o experienţă interesantă la Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, USA, prin extinderea utilizării acestui sistem pentru copii sub 6 ani, dar şi la cei cu tulburări cognitive sau fizice la care incapacităţile de dezvoltare sunt un handicap în utilizarea acestor sisteme PCA.

În general, aceşti copii sunt trataţi cu doze bolus iv sau im de opioizi „la nevoie" sau prin administrare continuă. Administrarea la nevoie s-a demonstrat că determină un tratament insuficient al durerii. Administrarea continuă asigură un tratament mai bun, dar nu rezolvă

Scanned with OKEN Scanner

problema variabilităţii durerii în timp. Creşterea vitezei de administrare a analgezicului în cazul exacerbării durerii poate induce supradozarea de opioid.

Medicii implicaţi în tratamentul durerii din departamentul de anestezie de la spitalul sus-menţionat au modificat sistemul standard PCA prin administrarea continuă de opioid cu suplimentare de doze: morfina 20 μg/kg/h, cu bolus de 20 μg/kg, blocare de 8 minute, cu posibilitatea de administrare a maxim 5 bolusuri pe oră. Bolusurile sunt administrate de asistenta medicală sau de părinte pentru tratarea exacerbărilor durerii. Au numit această tehnică: Părinte-Asistentă-Analgezie Controlată (PAAC). Studiile efectuate arată că tehnica este eficientă când evaluarea durerii a fost făcută prin metode obiective sau, când a fost posibil, prin autoevaluare. Deşi metoda este sigură în majoritatea cazurilor, sunt citate situaţii de efecte secundare induse de opioizi – 1,7% cazuri de apnee şi episoade de desaturare care au necesitat tratament cu naloxon. Deşi tratamentul durerii a fost bine efectuat, se impune o monitorizare mult mai atentă a pacienţilor pentru evitarea accidentelor (49).

Utilizarea şi înţelegerea legăturii extrem de importante între o bună evaluare a durerii pediatrice şi tratamentul adecvat al acesteia va determina nu numai o bună îngrijire a pacientului care nu-şi poate „urla” durerea, dar se evită intrarea pe posibila spirală a durerii cronice.

Există o „explozie” de studii legate de reducerea durerii postoperatorii care arată diferite tehnici posibile care pot reduce durerea şi consecinţele ei, care pot îmbunătăţi starea pacientului şi reduce costurile. Scopul analgeziei peroperatorii ar trebui să fie prevenirea sensibilizării periferice şi centrale, ca şi a procesării nociceptive pe perioada operatorie şi în perioada postoperatorie imediată. Sunt multe întrebări legate de o tehnică anume utilizată pentru prelungirea efectului în perioada postoperatorie: este o tehnică specifică sau un medicament administrat preoperator şi continuat postoperator care să îmbunătăţească evoluţia, comparativ cu o tehnică convenţională de anestezie generală, urmată de administrarea obişnuită a unui opioid parenteral? Exemplul pote fi dat prin analgezia peridurală urmată de anestezia peridurală, prin care se reduce durerea postoperatorie. Chiar dacă se întrerupe administrarea de medicament pe calea peridurală, se observă că necesarul de opioid pentru analgezie este mai mic decât cel utilizat după o anestezie generală obişnuită.

Scopul principal al tratamentului perioperator este de a optimiza tehnicile anestezice utilizate care să minimalizeze impactul agresiunii asupra oricărui tip de pacient.

În acest sens merită prezentat modul complex în care unii cercetători abordează problema tratamentului pacientului din mediul chirurgical, efectuat în colaborare între un centru universitar din Munster, Germania, şi un centru universitar din Hvidovre, Danemarca. Ei „atacă” aferenţele nociceptive de la locul agresiunii prin anestezice locale administrate pe cale peridurală, care blochează şi căile simpatice influenţând modificările metabolice şi creând condiţii pentru refacerea posttraumatică (62). Autorii declară utilizarea unei abordări multimodale care constă în analgezie peridurală toracică, analgezie postoperatorie controlată de pacient utilizând calea peridurală, evaluarea şi tratamentul durerii fiind efectuate de serviciul de tratament al durerii, detubare precoce postoperatorie, mobilizare forţată precoce, revenirea la alimentarea enterală fără utilizarea de sonde gastrice.

Utilizând aceste etape, autorii declară că au reuşit să îmbunătăţească tratamentul durerii postoperatorii, să reducă stresul hormonal şi metabolic cu normalizarea funcţiei gastro-intestinale, îmbunătăţirea vigilenţei postoperatorii şi a mobilizării în cadrul a ceea ce se numeşte „fast-track”. Pe aceste baze, cu dovezile prezentate, practicile tradiţionale de tratare îndelungată a pacienţilor care nu sunt „critici” în spital ar trebui schimbată (63).

Alt obiectiv ar fi legat de efectul metodelor de anestezie/analgezie asupra durerii pe o perioadă de câteva săptămâni postoperator capabile să prevină unele condiţii patologice cum ar fi sindromul posttoracotomie. Deocamdată, mulţi cercetători consideră că tehnici cum ar

fi analgezia preventivă prezintă o utilitate minimă, pentru că tratamentul convenţional nu poate bloca eficient influxul primar nociceptiv. Poate că influxul primar către sistemul nervos central pe perioada operatorie nu este atât de important pentru menţinerea durerii postoperatorii şi activarea celorlalte sisteme cu potenţial de autoîntreţinere/cerc vicios sunt responsabile pentru durerea postoperatorie (61).

Este necesară găsirea unei strategii peroperatorii care să rezolve escaladarea eliberării de mediatori implicaţi în întreţinerea durerii. De aceea întregul sistem de abordare a durerii peroperatorii ar trebui revăzut, cu accent asupra durerii şi analgeziei utilizate, care va avea impact asupra numărului de zile de spitalizare, costuri şi, nu în ultimul rând, asupra evoluţiei şi stării pacientului, care poate fi oricare dintre noi!

În final, vrem să insistăm şi să prezentăm recomandările revăzute asupra analgeziei şi sedării în terapia intensivă pentru perioada următoare care începe cu anul 2002; document realizat de o echipă de medici de terapie intensivă, farmacişti, asistente de terapie intensivă în Statele Unite ale Americii (Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade of critically ill adult: Revised clinical practice guidelines for 2002 – Task Force of American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the American Society of Health-System Pharmacists, in alliance with the American College of Chest Physicians) (120).

În aceste sugestii se precizează gradul de recomandare în funcţie de nivelul de evidenţă rezultat după metodele de studiu, din care au rezultat: grad A – metode puternice din punct de vedere statistic, cu rezultate consistente şi fără elemente de heterogenitate; grad B – metode puternice, rezultate neconsistente, prezenţa heterogenităţii; grad C – metode slabe, studii de observaţie.

La începutul anului 2002 a fost publicat în SUA un document realizat de o echipă de specialişti de terapie intensivă, farmacişti şi asistente de terapie intensivă care cuprinde şi recomandări legate de evaluarea analgeziei din perioada postoperatorie. În document se precizează:

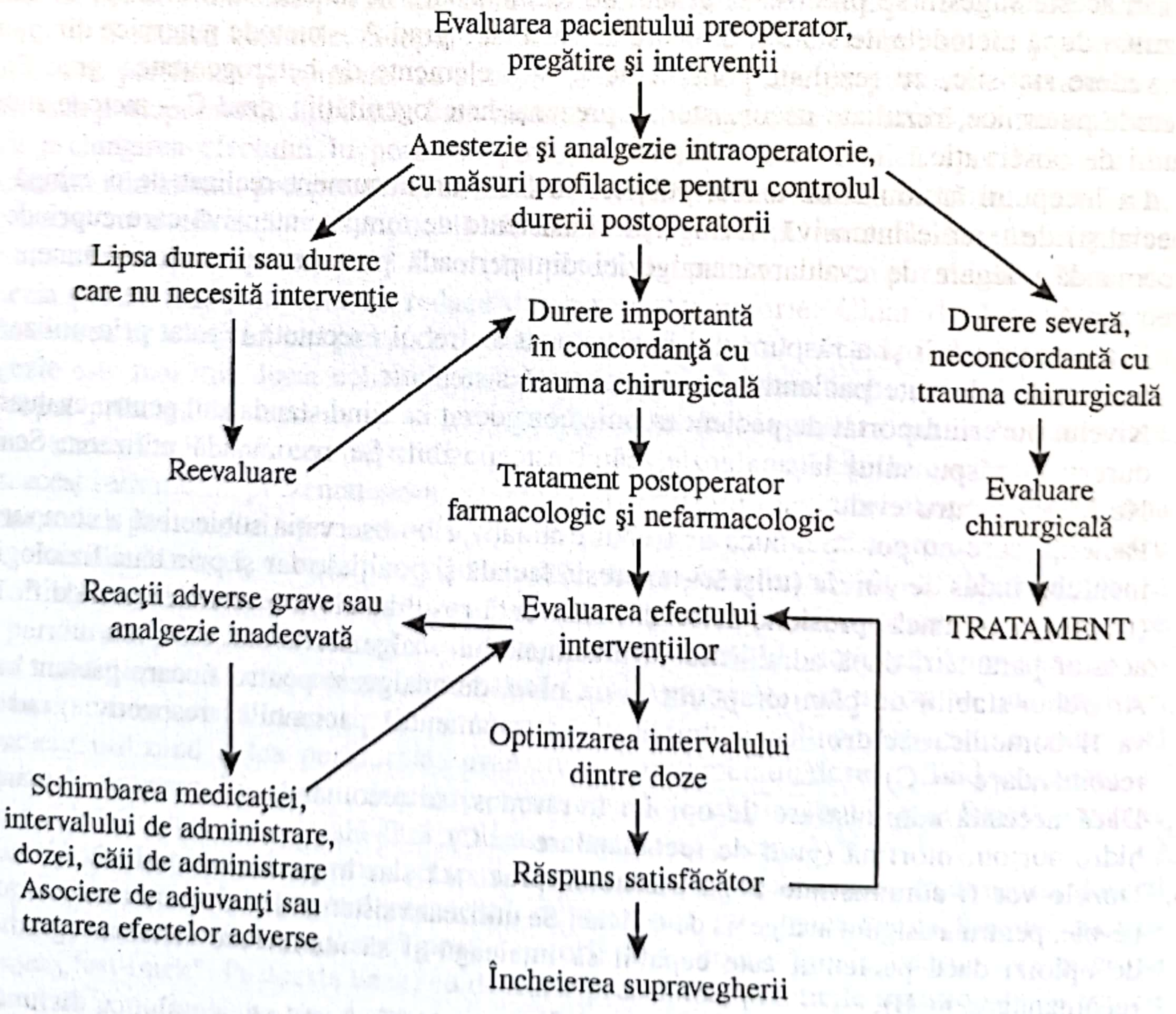
1. Evaluarea durerii şi a răspunsului la tratament ar trebui executată regulat prin utilizarea unei scale adecvate pacientului şi înregistrată sistematic.
2. Nivelul durerii raportat de pacient trebuie considerat ca fiind standardul pentru evaluarea durerii şi răspunsului la analgezie, când este posibil. Se recomandă utilizarea Scalei Numerice pentru evaluarea durerii.
3. Pacienţii care nu pot comunica ar trebui evaluaţi prin observaţia subiectivă a comportamentului indus de durere (mişcări, expresie facială şi poziţie), dar şi prin date fiziologice (frecvenţă cardiacă, presiune arterială, frecvenţă respiratorie), cu urmărirea modificării acestor parametri după administrarea tratamentului analgezic.
4. Ar trebui stabilit un plan terapeutic şi un nivel de analgezie pentru fiecare pacient care va fi comunicat tuturor celor implicaţi în tratamentul pacientului respectiv (grad de recomandare = C).
5. Dacă necesită administrare de opioizi intravenos, se recomandă utilizarea de fentanyl, hidromorfon, morfină (grad de recomandare = C).
6. Dozele vor fi administrate după o schemă precizată sau în perfuzie continuă, şi nu la nevoie, pentru a asigura analgezia de calitate. Se utilizează sistemul PCA pentru administrarea de opioizi dacă pacientul este capabil să înţeleagă şi să manevreze sistemul (grad de recomandare = B).
7. Se preferă fentanyl pentru realizarea rapidă a analgeziei în cazul pacientului cu disfuncţii acute (grad de recomandare = C).
8. Se preferă fentanyl sau hidromorfon pentru pacientul cu instabilitate hemodinamică sau insuficienţă renală (grad de recomandare = C).

9. Morfina sau hidromorfonul sunt preferate în cazul tratamentului intermitent datorită duratei mai mari de acţiune (grad de recomandare = C).
10. AINS sau acetaminofen pot fi folosite ca adjuvante la opioizi pentru pacienţii selectaţi (grad de recomandare = B).
11. Utilizarea ketorolac trebuie limitată la maxim 5 zile şi cu o monitorizare atentă pentru insuficienţa renală şi pentru sângerarea gastrointestinală. Alte AINS pot fi folosite pe sonda gastrointestinală la pacienţi selectaţi (grad de recomandare = B).
12. Sedarea pacienţilor agitaţi ar trebui începută doar după asigurarea unei analgezii adecvate şi după tratarea cauzelor fiziopatologice (grad de recomandare = C) (Jacobi, Fraser *et al.*, 2002).

Acestea sunt punctele referitoare la analgezie, pentru că urmează altele referitoare la sedare, tratamentul pacientului agitat, curarizare.

Considerăm că documentul este foarte important, el confirmând tratamentul inadecvat care se execută în foarte multe spitale din întreaga lume, chiar dacă au fost prezentate sugestii de tratament şi motivele necesităţii unei astfel de terapii.

Tratamentul Durerii Postoperatorii – schemă sintetică



Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 27

DUREREA ÎN AFECŢIUNILE DERMATOLOGICE

Anca Zbranca

27.1. Dermo-hipodermitele infecţioase

Erizipelul – Dermită infecţioasă datorată în general streptococului hemolitic, are ca poartă de intrare o infecţie cutanată, o eczemă sau modificări trofice ale membrelor inferioare.

Cea mai frecventă poartă de intrare este consecutivă unei micoze cronice (35% din cazuri).

Are aspect roşu, cald, dureros, edemaţiat înconjurat de o zonă mai roşie şi mai dureroasă. Febra, frisoanele şi starea generală de rău se însoţesc de adenopatie satelită zonei afectate.

Cele mai frecvente localizări sunt faţa, cu punct de plecare retroauricular, şi membrele inferioare, cu punct de plecare pretibial.

Diagnosticul diferenţial se face cu edemul Quincke, limfangita, dermo-epidermita microbiană, erizipeloidul.

Tratamentul se face exclusiv în funcţie de antibiogramă, în general cu peniciline sintetice beta-lactamaz rezistente, timp de 10 zile. Heparinoterapia este recomandată în doză profilactică.

Antiinflamatoarele nesteroidiene, fiind la originea unor evoluţii necrozante, trebuie evitate.

Erizipeloidul – Este o zoonoză datorată inoculării accidentale cu bacilul *Erysipelotrix rhsiopathiae*.

Leziunea se întinde în pată de ulei, centrifug din punctul de inoculare, în general de la mâini sau antebraţe.

Zona este albastru-cianotică cu contururi rotunjite, dând senzaţie de căldură locală, uneori foarte dureroasă. Articulaţiile învecinate sunt dureroase. Există adenopatie satelită. Evoluţia bolii se face pe o perioadă de 2-3 săptămâni.

Tratament: peniciline sau tetraciclină.

Foliculita – infecţii stafilococice care au o afinitate mare pentru foliculul pilos.

Foliculitele profunde acute caracteristice copilului şi adultului tânăr debutează printr-o induraţie dureroasă în jurul orificiului pilar. Induraţia îşi măreşte diametrul, orificiul pilar devine foarte dureros, după care urmează necroza aparatului pilosebaceu. Acesta se elimină lăsând un crater roşu, moment în care durerea cedează.

Tratamentul se face cu antibiotice conform antibiogramei. Se pot administra antiinflamatoare.

Ablaţia chirurgicală a aparatului pilosebaceu necrozat înlătură durerea.

Scanned with OKEN Scanner

Sicozisul – afecţiune a părului din mustaţă sau barbă – şi **Orgeletul** – afecţiune a genelor – au evoluţii asemănătoare. Localizarea lor la faţă necesită îngrijiri speciale.

27.2. Fisuri dureroase

Fisura de alăptare (fisura mamelonară)

Durerea mameloanelor din timpul alăptării este dată de fisura datorată sucţiunii.

Ragada – fisura devine profundă prin macerarea mamelonului în gura nou-născutului.

Tratamentul urmăreşte îngrijirea locală, băi antiseptice, creme grase şi cu estrogeni. În timpul tratamentului se vor utiliza mameloane de silicon sau pompele de lapte. Cicatrizarea se obţine în câteva zile. Suprainfecţia fisurii poate duce la limfangita sânului, cu roşeaţă cutanată şi adenopatie axilară.

Uscăciunea – xeroza pielii şi mucoaselor, datorată fisurării pielii, dă o durere caracteristică sub formă de uscăciune cu sau fără prurit. Ea poate fi cauzată de un **sindrom** sec (uscat) sau paraneoplazic sau poate apărea în urma tratamentelor cu vitamina A acidă (tretinoină şi izomeri).

Tratamentul bolii de bază restaurează şi echilibrul cutanat. Cremele şi băile emoliente duc la dispariţia simptomelor.

Dermita iritativă şi cea de contact cronică (datorată agresării fizice sau chimice a pielii prin traumatizări mici şi repetate) sunt definite de uscăciunea pielii, dispariţia amprentelor şi hipercheratoza reacţională.

În zonele de hipercheratoză apar fisuri dureroase, în special în localizările palmare sau în pulpa degetelor.

Tratamentul constă în înlăturarea alergenului şi a substanţelor iritante, dermocorticoizi şi antihistaminice, creme, emoliente şi hidratante.

27.3. Colagenoze

Lupusul eritematos diseminat poate da artralgii mai puţin intense decât cele din RAA datorate poliartritei acute sau subacute.

În primul stadiu al bolii durerea are o intensitate destul de mare. În decursul evoluţiei bolii, această durere articulară este însoţită de dureri pleurale, pericardice, abdominale.

În **periarterita nodoasă** durerea este în 80% din cazuri sub formă de simplă artralgie. În 20% din cazuri poate să se însoţească de sinovită sau artrită. Durerea poate fi şi sub formă de multinevrită (durere musculară sau nervoasă) sau se poate însoţi de durerea planurilor superficiale corespunzătoare nodozităţilor subcutanate.

Durerea din dermatomiozită şi polimiozită se poate manifesta fie prin simple artralgii, fie prin asociere de poliarterite acută sau subacută, cu dureri musculare ale rădăcinii membrelor şi centurii scapulare.

În **sclerodermie** durerea este rară, resimţită ca simplă artralgie sau durere din sindromul Raynaud, care precedă boala.

Tratament. În caz de miozită sau artrită invalidantă, se administrează corticoizi în doze reduse de 5-10 mg/zi. Antiinflamatoarele nesteroidiene, în afara efectului lor nociv gastro-intestinal, au şi un efect antiprostaglandinic de temut în cazul nefropatiilor din colagenoze.

Kinesiterapia este esenţială deoarece durerea implică blocajele articulaţiilor.

În cazul retracţiilor articulare invalidante se poate face apel la chirurgia ortopedică, dar cu reţineri din cauza cicatrizărilor dificile şi de lungă durată.

27.4. Arsurile

Arsurile – dau dureri diferite, în funcţie de localizarea, agentul cauzal şi timpul de expunere. Intensitatea durerii variază la început invers proporţional cu profunzimea arsurii.

În **arsurile medii şi profunde** – datorită distrugerii terminaţiilor nervoase ale hipodermului, durerea este de intensitate redusă. Suferinţa pacientului începe abia în faza în care sunt înlăturate crustele de combustie prin băi antiseptice repetate.

Tratamentul. În cazul arsurilor întinse, este obligatorie utilizarea antalgicelor sau chiar a anesteziei generale în momentul detersiei, a exciziilor chirurgicale a zonelor mortificate sau a schimbării pansamentelor.

Sechelele arsurilor pot provoca dureri prin două mecanisme: anestezie dureroasă sau hiperestezie cutanată a cicatricelor hipertrofice sau cheloidiene.

Tratamentul kinesiterapic intervine prin masaje generale uşoare, imediat după cicatrizare, având în special rolul de a diminua pruritul şi durerile musculare. Kinesiterapia activă are ca scop eliminarea redorilor articulare şi împiedicarea formării bridelor retractile. În cazul când manevrele sunt dureroase, se recurge la antalgice.

Arsurile superficiale – arsura solară determină o căldură intensă cu senzaţie de vasodilataţie şi edem. Durerea devine importantă la atingerea zonei expuse.

Tratament: antalgice pe cale generală, băi antiseptice şi creme sau pansamente cu corpi graşi.

27.5. Leziuni ulcerate

Aftele bucale – ulceraţii mici, care provoacă o durere comparabilă cu cea din arsura superficială, sunt izolate sau multiple. Au aspect de pete gălbui cu diametru de 1-2 mm, cu margini inflamatorii roşu-deschis. Evoluează circa 10 zile cu vindecare spontană, fără cicatrice.

Tratament: antibioticele (tetraciclină), în asociere sau nu cu antimicotice, se folosesc în special sub formă de soluţie pentru clătire bucală. Ele se pot asocia cu steroizi locali sau cu geluri anestezice care diminuează durerea.

Aftele genitale – provoacă durere spontană exacerbată de atingere. Se prezintă sub formă ulcerată, mare, scobită sau sub formă de ulceraţii superficiale multiple, galbene, înconjurate de o margine roşie.

Frecvent se asociază fie cu afte bucale (aftoză bipolară), fie cu manifestări cutanate (noduli, pseudofoliculită necrotică), oculare (iridociclită recidivantă), vasculare (flebită), articulare, neurologice, digestive în cadrul sindromului Behcet.

Tratament: pentru reducerea durerii se foloseşte gelul de xilină vâscoasă pus direct pe leziune de 6-8 ori/zi, băi de gură conţinând bicarbonat de sodiu şi apă oxigenată şi baie de gură cu aspirină efervescentă sau corticoizi locali care diminuează inflamaţia.

În cazul aftozelor grave, recidivante, dureroase, se recurge la isoprinosine (compus de inosină, acedoben şi dimepranol), imunostimulant care intervine asupra răspunsului celular, umoral şi imunitar prin stimularea limfocitelor B şi T. În doze de 8 cp./zi reduce durerea în 48 ore, reducând durata şi frecvenţa crizelor.

Pentru acelaşi motiv este prescrisă şi talidomida 100-200 mg/zi.

Şancrul moale – boală transmisă sexual, având ca agent patogen *haemophilus Ducrey*, dă o ulceraţie la locul de inoculare având o sensibilitate difuză, durere la palpare sau la zgârierea ulceraţiei. Semnele asociate sunt incubaţie 24-72 ore, şancru rotund sau oval acoperit de o secreţie umedă, fără adenopatie.

Tratament: se face cu eritromicină sau cu asociere amoxicilină – acid clavulanic, 3 zile la rând.

Ulcerul de gambă – varicele membrelor inferioare datorate insuficienţei valvelor (anomalie transmisă genetic) pot da, ca o complicaţie a stazei venoase, ulcere situate pe maleola internă, cu margini rotunde sau anfractuoase, cu baza ulcerului acoperită de un exsudat gălbui neaderent.

Ulcerul postflebitic este situat mai sus, pe faţa externă sau posterioară. Marginile sunt dure, fundul aton, acoperit de o serozitate groasă şi aderentă. Evoluţia sa de lungă durată explică fibroza peri- şi subulceroasă, blocajul articular şi topirea musculară subadiacentă.

Durerea este dată de edemul de stază, de tromboze, de inflamaţie şi suprainfecţie, deci este necesar tratamentul complex al ulcerului începând de la igiena de viaţă, cicatrizarea dirijată, antibiotice şi antitrombotice. Antalgicele permit realizarea unor îngrijiri locale corecte. Ele pot fi însoţite de anestezice de contact pentru realizarea detersiei bune a zonei, permiţând şi ameliorarea calităţii somnului.

Dată fiind perioada extrem de lungă de cicatrizare (luni de zile), derivatele morfinice sunt folosite numai pentru bolnavii internaţi în spital.

Lichenul eroziv bucal, considerat o leziune preepiteliomatoasă, este dureros.

Carcinomul epitelial – bazocelular, cu localizare bucală linguală sau pe planşeul bucal (chiar dacă boala nu este evoluată), poate da durere.

Durerile din **ulceraţiile bucale** au cauze multiple. Traumatizarea se produce prin:

- muşcătură sau proteze rău fixate;
- ulceraţii de origine tuberculoasă;
- ulceraţii din epitelioame.

Traterea durerii din aceste tipuri de ulceraţii se face ca şi în cazul durerii provocate de afte.

Ulceraţii datorate contactului cu cromul

Durerea din ulceraţiile datorate contactului cu sărurile de crom sau acidului cromic apare la muncitorii metalurgişti şi la cei care prelucrează pielea.

Pe feţele laterale ale degetelor sau mâinilor apar ulceraţii rotunde cu diametru de 5-10 mm profunde, dureroase, înconjurate de o margine inflamatorie.

Tratament – chelatori calcici şi înlăturarea contactului cu substanţele conţinând săruri de crom.

Ulceraţii datorate radiaţiilor ionizante din terapia anticanceroasă

Radiodermitele ulceroase apărute precoce sau tardiv, datorate în general supradozării sau erorilor tehnice, sunt foarte dureroase. Ele nu sunt dependente de doză. Se descriu trei stadii de gravitate crescândă:

- eritematoasă, care survine în a 9-a zi;
- radiodermita exsudativă cu flictene (din a 12-a zi), care confluează şi se rup lăsând expus dermul spre a 21-a zi. Cicatrizarea se obţine în cea de-a 3-a săptămână, dar lasă sechele pigmentare;
- radionecroza acută este martorul unui supradozaj. Ulceraţia este foarte profundă, poate atinge planul osos şi este extrem de dureroasă.

Pe zonele de radiodermină cronică atrofiantă, telangiectazică şi scleroasă pot apărea ulceraţii tardive. Aceste ulceraţii, spre deosebire de cele acute, sunt neuniforme, sfacelate. Efectul radiaţiilor poate fi majorat de chimioterapia anticanceroasă prin inhibarea reparaţiei celulare. Pentru a evita complicaţiile ulceroase, este suficient un decalaj de opt zile între cele două tipuri de tratament.

Tratamentul cu antalgice al durerii de radionecroză este în general ineficace, singura soluţie fiind excizia largă, urmată de grefă.

27.6. Dermo-hipodermitele

Angeita Gougerot (Dermo-hipodermită) – leziunile inflamatorii ale hipodermului apar sub forma unor noduli tari, puţin sensibili, dar dureroşi la palpare.

Dermo-hipodermitele se prezintă sub formă de noduli inflamatori ai hipodermului, sensibili şi dureroşi la palpare. Nodulii pot fi parte dintr-un tablou clinic complex, ca în periarterita nodoasă, angeitele nodulare Gougerot, când se asociază cu purpura, bule, leziuni eritemato-scuamoase şi ulceraţii necrotice. Alteori, nodulii apar ca o manifestare unică a bolii cutanate.

Hipodermitele nodulare acute

- **Eritemul nodos** apare brutal, pe ambele picioare, cu nodozităţi rotunjite, roşii-sângerii, tari, sensibile la palpare.
  Etiologia poate fi tuberculoasă, streptococică, medicamentoasă sau, mai rar, sarcoidoza.
- **Hipodermitele noduloare subacute** se prezintă sub formă de noduli tari, rar limitaţi, aderenţi unui tegument violaceu, strălucitor, în partea inferoexternă a ambelor picioare.
  Etiologie:
  - tuberculoză, manifestându-se sub formă de eritem indurat Bazin;
  - streptococia, dând vascularită noduloasă;
  - circulatorie.

Paniculita nodulară din boala Weber-Christian

Se prezintă sub formă de nodozităţi ale membrelor inferioare, dar şi pe trunchi, rău limitate, sângerânde, tari, sensibile la palpare, cu evoluţie spre atrofie în cupă sau spre fistulizare.

Nodozităţile se asociază cu modificări digestive şi febră 39 °C, putând fi şi o manifestare de pancreatită cronică sau cancer de pancreas.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul – depinde de etiologie, dar durerea cedează prin repaus la pat şi antiinflamatoare.

Lipodistrofia – acumularea de ţesut grăsos poate fi patologică sau fiziologică. Ea dă inconvenienţe de ordin estetic, foarte rar semnalându-se forme dureroase.

Lipodistrofia dureroasă de după menopauză se manifestă prin apariţia de lipoame dureroase. Se asociază cu obezitate, fragilitate capilară, adenoame glandulare.

Tratament chirurgical, în general prin tehnici de liposuccţiune (sau lipoaspiraţie) care permit reducerea controlată a volumului lipoamelor. Tehnica se aplică sub anestezie generală sau peridurală în cazul lipoamelor multiple, sau anestezie locală pentru zone reduse.

Celulita (celulalgia) este rar dureroasă; ea se traduce printr-o durere de tip arsură la atingerea unei zone celulitice.

Apare în special la picioare, pe faţa internă a coapselor, şoldurilor, umerilor, pe faţa anterioară a toracelui şi în partea superioară a spatelui. Se asociază cu obezitatea, sedentarismul şi necroza.

Tratament:

- masaje uşoare;
- antalgicele şi injecţiile enzimatice în zone de celulită sunt puţin folosite.

27.7. Arteriopatia membrelor inferioare

Arterita – începe cu durere, de tipul claudicaţiei intermitente, în molet, coapsă sau fesă, având o intensitate variabilă care obligă pacientul să se oprească din mers. Cu cât distanţa parcursă până la apariţia durerii este mai scurtă, cu atât atingerea arterială este mai severă.

Durerea în decubit este martorul unei atingeri arteriale severe, urmată de necroză tisulară şi pete echimotice cutanate localizate la început pe pulpele degetelor de la picioare. Această durere este descrisă ca o arsură pulsatilă calmată (în forma iniţială a bolii) de poziţia declivă a picioarelor.

În forma avansată provoacă insomnie şi alterarea rapidă a stării generale.

Tratament: antalgicele nu au efect, durerea este atenuată o dată cu tratarea bolii de fond.

În *boala Buerger*, durerile de tip arteriopatic apar la bărbatul tânăr de origine israelit--european, fumător.

Durerii i se asociază semne vasomotorii de tip fenomen Raynaud, eritromelalgie, tromboze venoase superficiale migratorii.

Arteriopatia arată tromboze distale localizate şi o reţea bogată arterială colaterală.

Tratament: anticoagulante, vasodilatatoare, întreruperea fumatului, chirurgie.

Arterita temporală (durerea pielii de pe cap din boala Horton) apare la pacienţi în vârstă. Durerea pielii se poate însoţi de durere retroorbitară.

Tratament – corticoterapie.

27.8. Acrosindroamele vasculare

Se manifestă prin durere şi modificări de coloraţie, modificări termice şi transpiraţie a extremităţilor. Ele sunt paroxistice, induse de variaţiile temperaturii; provocate de frig,

Scanned with OKEN Scanner

determină vasoconstricţie dureroasă – sindrom Raynaud ; provocate de căldură, dau vasodilataţia dureroasă din eritromelalgie.

Sindromul Raynaud este un acrosindrom vascular paroxistic declanşat de expunerea la frig, la contactul cu apa. Poate fi influenţat şi de emoţii, supărări. Patogenia exactă a fenomenului este puţin cunoscută.

Durerile digitale se succedă unei sincope locale care marchează începutul crizei vasomotoare.

După o senzaţie de greutate şi furnicături în degete, tegumentul ia un aspect cianotic. Durerea este pulsatilă, însoţită de hipoestezie, neîndemânare şi hipersudoraţie. Încălzirea mâinilor se însoţeşte de transformarea cianozei în eritem.

Fenomenul Raynaud poate acompania boala Buerger, coasta cervicală, sind. Scalenilor, embolia arterială, colagenoze, sclerodermie, neuropatii.

Tratament – principalele medicamente utilizate în fenomenele Raynaud sunt :

- alfablocantele ;
- inhibitorii de calciu ;
- antagoniştii de serotonină ;
- prostaglandinele.

Eritromelalgia sau eritermalgia este un acrosindrom vascular paroxistic rar, care se opune punct cu punct fenomenului Raynaud.

Ea dă o senzaţie de arsură dureroasă pulsatilă, declanşată de creşterea temperaturii ambiante.

Durerea interesează în general picioarele (şi mâinile), rar mâinile singure. Durerile nocturne datorate căldurii din pat sunt rebele la tratament şi provoacă insomnii.

Mersul pe jos pe distanţe mari poate şi el provoca durerea. În ambele cazuri, picioarele sunt roşii sau violacee cald-umede, cu artere pulsatile.

Diagnosticul de eritromelalgie este clinic, dar trebuie căutat un sindrom mieloproliferativ, un lupus sistemic sau pot fi incriminate anumite medicamente.

Eritromelalgiile secundare dispar după tratarea bolii care le-a produs sau după oprirea medicaţiei incriminate.

Eritromelalgiile primitive sunt tratate în special cu aspirină. Pentru cazurile rare, rezistente la acest medicament, pot fi încercate indometacina, beta-blocantele, inhibitorii de serotonină. Pentru formele rezistente poate fi încercată psihoterapia.

27.9. Inflamaţia traiectelor venoase şi limfatice

Flebita superficială varicoasă se manifestă prin durere localizată superficial, pe traiectul unui cordon varicos. Pielea este roşie, caldă şi cordonul varicos adiacent inflamat şi dur.

Durerea acută se poate extinde în funcţie de extinderea trombozei.

Tratament : mersul cu ciorap de contenţie şi antiinflamatorii.

Flebita profundă apare după naştere, intervenţie chirurgicală sau la persoanele în vârstă care stau la pat. Debutează cu furnicături şi senzaţie de greutate în talpă. Palparea transversală a moletului şi a traiectului venos sunt dureroase. Membrul respectiv devine dureros, edematos, cald.

O durere toracică concomitentă este semn de embolie pulmonară.

Tratament :

- anticoagulant (heparinoterapie), reprezintă o urgenţă ;

Scanned with OKEN Scanner

- antalgicele sunt necesare în special pentru tratarea sechelelor persistente, a crampelor care survin după stat în picioare.

Varicele provoacă dimineaţa la sculare crampe, iar spre seară, senzaţia de greutate în picior şi gambă.

Intensitatea durerii sporeşte o dată cu creşterea calibrului varicelor şi cu căldura din pat.

Tratament:

- durerile cedează la mers şi la purtarea de ciorapi de contenţie;
- antalgicele uzuale sunt eficace;
- formele mai grave necesită cură chirurgicală a varicelor.

Limfangita provoacă o senzaţie de arsură cutanată pulsatilă, intensă, invalidantă, localizată pe un teritoriu limfatic din vecinătatea unui focar infecţios posttraumatic, abces, furuncul, perfuzii pe perioade lungi de timp.

Tratamentul durerii: antalgice, antiinflamatorii.

27.10. Înţepături veninoase

Înţepăturile hymenopterelor (albine, viespi, bondari) provoacă reacţii inflamatorii la punctul de injectare, cu edem important în cazul localizării la pleoape sau organe genitale.

La subiecţii alergici sau în cazul înţepăturilor multiple, pot da şoc anafilactic (doza mortală la adult este de 500 de înţepături).

Tratament:

- local cu antiinflamatoare, antihistaminice H_1;
- general pentru şoc: calciu, hidrocortizon, adrenalină, ser glucozat.

Înţepăturile (muşcăturile) peştilor veninoşi dau răni foarte dureroase, cu edeme şi inflamaţii locale pseudoflegmonoase.

Pot fi însoţite de stare generală alterată, lipotimii, manifestări neurologice.

Tratament: spălături cu permanganat de K, sedative, analgezice, antihistaminice H_1, corticoterapie, calciu i.v.

Muşcătura de şarpe (viperă) se prezintă sub forma a două puncte înţepate la distanţă de 7-8 mm unul de altul, foarte dureroase, înconjurate de o zonă roşie şi edem dureros extensiv. Zona devine purpurică şi se transformă într-o escară.

Semne generale: ameţeală, colaps, sete, diaree, vomă, cedează la seroterapie specifică.

Tratament: garou deasupra punctului înţepat, incizia punctelor de înţepare cu antisepsie riguroasă şi seroterapie specifică.

Înţepătura de păianjen sau scorpion – provoacă inflamaţie locală în jurul înţepăturii (arahneism cutanat).

Tratamentul antiinflamator şi antihistaminic local reduce durerea şi pruritul.

Accidentele cutanate datorate colenterelor (meduze, anemonele de mare) pot provoca la locul de contact cu pielea reacţie eritemo-veziculoasă, cu usturime, durere, şoc anafilactic la persoanele sensibilizate.

Tratament: pe cale generală cu analgezice, antihistaminice, iar în caz de şoc anafilactic corticoizi şi gluconat de Ca intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

În toate cazurile de înţepături veninoase, compresele umede şi reci cu soluţii antiseptice reduc durerea şi inflamaţia. Local pot fi folosite creme anestezice.

27.11. Dureri localizate în zona anală

În zona marginii anale, durerile pot fi diverse, variate în funcţie de etiologia lor. Cel mai frecvent este incriminată **fisura anală**, care poate da o durere lancinantă, provocată de actul defecaţiei. Într-un al doilea timp, durerea se diminuează pentru ca după un interval de 10-15 minute să devină ca o crampă insuportabilă care poate dura câteva ore.

Acelaşi tip de durere poate fi întâlnit în cancerul marginii anale, lovituri, tuberculoză, boala Crohn, herpes.

Abcesul marginii anale dă o durere pulsatilă, provoacă insomnii ; defecaţia accentuează durerea, palparea este dureroasă.

Când se incizează abcesul, trebuie concomitent căutată o eventuală fistulă.

Ca şi rectita, abcesul marginii anale poate avea etiologie gonococică, sifilitică sau parazitară.

Anita este o inflamaţie a criptelor sau papilelor anale, caracterizată prin durere acută vie, comparabilă cu cea dintr-o injecţie sau pişcături.

Este declanşată de actul defecaţiei şi dispare la 5-10 minute după acesta.

Rectita poate fi gonococică, sifilitică, medicamentoasă sau parazitară. Durerea este de intensitate redusă, provocând mai mult jenă sau inconfort.

În cazul rectitei ulceroase, durerea este sub formă de colică.

Hemoroizii sunt varice anorectale. Ele devin dureroase în caz de trombozare, când apare tumefacţia dureroasă pe marginea anală. Durerea debutează brusc, iradiază în perineu şi este mai violentă în timpul defecaţiei.

Tratamentul inflamaţiei şi durerilor perianale din fisuri, abcese sau hemoroizi în afara tratării bolii de bază beneficiază de anestezie de contact sub formă de cremă sau supozitoare, de microclisme antiinflamatoare şi antiseptice, de băi de şezut cu efect sedativ sau anestezic.

Sindromul dureros perianal este cunoscut sub mai multe denumiri, care au drept numitor comun durerea în regiunea anală şi perianală fără cauză organică evidentă.

Durerea este descrisă ca fiind acută, fugace, colică, accentuată de poziţia şezândă. Pacientul se adresează dermatologului pentru arsuri, transpiraţii în zona scrotală, vulvară sau perianală. Uneori senzaţia este atât de jenantă, încât determină oprirea din mers.

Mecanismul declanşării este necunoscut, pielea nu are nici un fel de leziune.

La bărbaţi este în special cunoscută sub denumirea de proctalgia fugax şi coccidodinia, iar la femei, sub denumirea de vulvodinie.

Se pare că majoritatea pacienţilor cu astfel de acuze suferă de stres..

27.12. Glosodinia

Glosita este un nume generic dat tuturor afecţiunilor inflamatorii ale limbii, fie ele acute, cronice, superficiale sau profunde.

Unele sunt însoţite de dureri, arsuri, cum ar fi glosita atrofică din anemie sau glosita inflamatorie a fumătorilor.

Glosodinia – durere resimţită de subiecţii nevropaţi în puncte fine de pe limbă.
Alte dureri pot fi provocate de cuspozi dentari traumatizanţi, candidoză bucală.

27.13. Durerea zosteriană

Zona zoster este o boală infecţioasă virală datorată inflamaţiei cu virusul varicelei zoster a ganglionilor rahidieni posteriori sau a nervilor cranieni senzitivi. Ea reprezintă forma recurentă a varicelei şi apare la adult după vârsta de 50 ani.

Boala este unilaterală, cu erupţie veziculoasă, cu topografie radiculară.

Durerea este descrisă sub forma unei călduri locale, arsură superficială continuă sau paroxistică, agravată de tuse şi frecarea zonei.

Durerea nocturnă poate deveni penibilă. Concomitent apar pe traiectul dureros vezicule în buchete cu adenopatie satelită dureroasă.

Erupţia se opreşte în circa 15 zile, dar poate lăsa algia postzosteriană.

Localizările cele mai frecvente sunt tronculare, intercostale, cervico-brahiale, lombofemurale, oftalmice, geniculate.

Tratament: aciclovir, antalgice şi sedative, anestezice locale în iontoforeză sau bloc injectabil.

Durerea (algia) postzosteriană este complicaţia cea mai importantă în zona zoster, indiferent de localizarea sa.

Frecventă mai ales la bătrânii singuri sau cu carenţe afective, ea este mai intensă după erupţiile localizate pe nervii cranieni.

Durerile persistă sau reîncep după câteva săptămâni de evoluţie. Pot fi intense, paroxistice sau provocate de oboseală. Ele determină insomnie.

Durerile de durată îndelungată sunt rebele la tratament, conduc la escalade terapeutice, antalgicele sunt ineficiente.

Tratament: antalgice, Vitamina B_1, neuroleptice, ganglioplegice, antiepileptice acţionează în general ca placebo, durerea dispărând în câteva luni.

27.14. Verucele vulgare

Veruca plantară apare sub două forme: de mirmecie, datorată papilomului virusului uman HPV_1, sau sub formă de mozaic, datorată HPV_2.

Cea datorată virusului HPV_1 este sensibilă la presiune, oricât de mică ar fi aceasta. Durerea este mai mare când verucele sunt situate în zonele cu presiune maximă la mers.

Veruca arată ca o tumoră înfiptă adânc în talpă, cu zona centrală rotundă maro-negricioasă, aspră, înconjurată de o margine keratozică.

Diagnosticul diferenţial se face cu bătăturile sau corpii străini incluşi, unde durerea la atingere nu este atât de mare.

Veruca subunghială, mai rară, determină durere la cea mai mică atingere sau lovitură a unghiei. Prin transparenţa unghiei se vede o pată gălbui-transparentă.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferenţial se face cu tumora glomică.

Durerea dispare cu distrugerea termică sau chimică a verucei.

Distrugerea termică utilizează azotul lichid sau zăpada carbonică.

Substanţele chimice sunt acidul salicilic, monocloracetic, retinoic, tricoloracetic în diverse concentraţii sau combinaţii. Sunt utilizaţi şi agenţi chimioterapici.

Tratamentele chirurgicale cu electrocauterul sau Laserul CO_2 sunt utilizate numai în cazul rezistenţei la alte tratamente.

27.15. Sindromul echimozelor dureroase (sindromul Gardner-Diamond)

Sindromul Gardner este o afecţiune rară caracterizată de apariţia de echimoze dureroase, spontane la nivelul unui membru. Leziunile, mai frecvente la femeie, sunt precedate de furnicături, arsuri, prurit şi eritem sau edem inflamator.

Sindromul apare după o traumă fizică, operatorie sau, în 2/3 din cazuri, după un traumatism psiho-afectiv sever.

Confirmarea diagnosticului se face prin apariţia de echimoze dureroase la injectarea de globule roşii proprii ale pacientului.

Etiologia rămâne încă neconfirmată – există ipoteze hematologice, imunoalergice, psihologice.

Metodele terapeutice necesită o corelare psihosomatică.

Tratamentul simptomatic urmăreşte reducerea durerii prin băi calde, purtarea de atele ortopedice care împiedică adoptarea de poziţii vicioase, reeducarea kinesitoterapeutică.

Medicaţia antidurere trebuie să fie făcută numai cu analgezice banale, deoarece boala de fond este tratată cu antidepresoare, narcotice, betablocante.

27.16. Durerea în tratamentele dermato-cosmetice

Durerea asociată tratamentului acneei

Tratamentul acneei este complex, unele dintre indicaţiile terapeutice putând determina jenă sau durere.

Compuşii de vitamina A acidă (tretinoina şi izotretinoina etc.) utilizaţi per os au printre efectele lor secundare manifestări cutaneo-mucoase şi manifestări osteo-articulare şi cefalee.

Manifestările cutaneo-mucoase pot fi extreme, dependente de doză, cu cheilită, cruste intranarinare şi uscăciune conjunctivală resimţită „ca nisipul în ochi". Dacă nu se utilizează concomitent creme hidratante şi emoliente şi lacrimi artificiale, durerea poate impune oprirea tratamentului.

Manifestările osteo-articulare sunt rare, de intensitate redusă şi nu necesită întreruperea tratamentului. Se manifestă prin dureri tendinoase şi musculare care apar în special la nivelul membrelor inferioare. Uneori, la sportivi este necesară scăderea dozei zilnice a medicamentului.

În cazuri extrem de rare s-au semnalat dureri de tip gută la nivelul degetului mare de la picior, prin creşterea nivelului acidului uric. Scăderea dozei medicamentului duce la remiterea simptomelor.

Cefaleea este tranzitorie, dispărând după câteva zile de tratament. Persistenţa impune un examen de fund de ochi pentru excluderea hipertensiunii intracraniene.

Durerea asociată tratamentului hirsutismului

Eliminarea definitivă a firelor de păr în plus este importantă pe de o parte datorită exigenţelor estetice, iar pe de altă parte, datorită efectului psihologic şi relaţional al pacienţilor. Eliminarea firelor de păr se face mai ales la pacienţii hirsuţi dar şi la cei normotrihozici care doresc să elimine definitiv firele de puf terminal de pe membrele inferioare, inghinal, axilar etc.

Cele două tehnici utilizate de dermatolog sunt: epilarea electrică cu ajutorul aparatelor de electro-coagulare şi cea foto asistată: Laserul pentru epilare.

Distrugerea termică a celulelor germinative ale firului de păr nu se poate efectua fără durere, deoarece indiferent de tehnică, sunt afectate terminaţiile nervoase ale pielii. Durerea este determinată fie de secusele musculare, fie de căldura locală degajată în ţesut. Prevenţia durerii se face cu anestezie locală prin infiltraţii cu xilină, sau anestezie de contact prin creme conţinând xilină, aplicate cu două ore înaintea manevrei. Compresele cu apă rece pot fi un bun remediu împotriva senzaţiei dureroase postcombustionale.

Durerea asociată tratamentului calviţiei

În funcţie de importanţa suprafeţei lipsite de păr şi de momentul declanşării căderii părului, tratamentele medicamentoase pot fi depăşite.

Tehnicile chirurgicale de transplant autolog de fire de păr sau de reducere prin lambouri de rotaţie a zonei de alopecie sunt dureroase şi se realizează în general sub anestezie generală.

Tehnica de minigrefare se poate realiza sub anestezie locală prin infiltrarea zonei cu xilină. În ambele cazuri, edemul şi echimozele postoperatorii pot determina durere care cedează la medicamente analgezice şi antiflogistice. Aplicarea de pungi cu gheaţă reduce şi ea intensitatea durerii pe zona tratată.

Cuperoza şi eritroza

Sunt datorate dilatării permanente a capilarelor dermice care devin vizibile. Prin transparenţa pielii se observă, mai ales la nivelul nasului şi pometţilor, o roşeaţă inestetică, deseori greşit pusă pe seama consumului de alcool.

Mijloacele de tratare a leziunilor sunt: aplicaţiile de azot lichid, electrocoagularea şi lumina LASER.

Azotul lichid produce îngheţarea şi apoi sclerozarea lumenului vaselor. Aplicarea lui pe piele determină un uşor edem şi eritem însoţite de durere de slabă intensitate şi tranzitorie 2-3 minute.

Electrocoagularea fină a telangiectaziilor produce o durere de slabă intensitate. Pentru pacienţii cu prag scăzut de toleranţă se poate folosi o cremă anesteziantă pe bază de xilină. Crema trebuie aplicată sub ocluzie pe zona de electrocoagulat cu două ore înainte de efectuarea tratamentului.

Cel mai eficient tratament al cuperozei este reprezentat de laserul Argon. Lumina LASER este absorbită specific de capilare, care se distrug. Impactul laser este practic la fel

de dureros ca şi cel al acului de electrocoagulare fină. Pentru persoanele sensibile se recomandă aplicarea cremei anesteziante sub ocluzie pe toată zona afectă cu două ore înaintea tratamentului.

Durerea datorată lipoaspiraţiei

„Celulita", aspectul de coajă de portocală a pielii şi lipodistrofia localizată sunt două cauze frecvente de consultaţie în dermatologie. Singurele tratamente eficiente sunt cele invazive, chirurgicale, prin aspirarea ţesutului grăsos subcutanat. Acest gen de operaţie, devenit un adevărat fenomen social, este foarte dureroasă deoarece manevrele de aspiraţie lezează terminaţiile nervoase ale pielii şi produc echimoze imense.

Anestezia poate fi locală, generală, peridurală sau mixtă, în funcţie de zona de operat şi starea generală a pacientului. După intervenţie, o perioadă de circa 7 zile durerile provocate de edem şi echimoze sunt mari, necesitând chiar analgezice morfinice.

Durerea datorată tratamentelor de îndepărtare a cicatricelor şi de întinerire cutanată

Aceste tratamente se realizează prin distrugerea chimică sau termică a unei părţi a epidermului sau a epidermului în toată grosimea lui. Distrugerea chimică cunoscută sub numele de „peeling" se realizează cu substanţe diverse mergând de la alfahidroxiacizi, rezorcină, acid tricloracetic până la fenol, în concentraţii diferite.

Durerea poate fi tolerabilă, sub formă de căldură locală sau usturime, şi dispare după înlăturarea substanţei de pe piele. În cazul fenolului durerea este importantă, tratamentul necesitând anestezie generală şi monitorizarea pacientului.

Tratamentele Laser de restructurare îndepărtează epidermul de pe suprafaţa dermului şi stimulează regenerarea tegumentară, cu obţinerea unui aspect mai tânăr al pielii. Pentru tratarea feţei în întregime este necesară anestezia generală.

Durerea posttratament este în general bine tolerată, uneori fiind necesare medicamente analgezice uşoare.

Durerea datorată tratării ridurilor

Ridurile apar după vârsta de 25 de ani ca o manifestare a relaxării pielii prin degradarea colagenului şi elastinei. Dispariţia lor se poate obţine prin:

- „aducerea la nivel" prin umplerea lor cu colagen, acid hialuronic, grăsime etc.;
- paralizarea cu toxină botulinică a fasciculelor musculare responsabile de ridurile de expresie;
- dermabraziune sau abraziune Laser;
- tehnici chirurgicale de ridicare a pielii de pe toată faţa (lifting).

Tehnicile prin injectare produc o durere minimă legată de pătrunderea acului în piele şi nu sunt urmate de edem sau ehimoze dureroase.

Tehnicile de dermabraziune afectează terminaţiile nervoase senzitive şi lasă o senzaţie de arsură sau usturime locală care poate necesita analgezice.

Liftingurile se realizează exclusiv sub anestezie generală, produc edem şi echimoze masive, foarte dureroase postoperator, şi pot fi urmate de durere care cedează numai la analgezice morfinice.

Bibliografie

1. Bartoletti, C.A., Legrand, J.J. – *Manuel Pratique de Medecine Esthetique*, 1987.
2. Leventer, M. – „Celulita şi lipodistrofia", *Buletinul Societăţii Române de Medicină Estetică*, 3 (9), 2001.
3. Leventer, M. – „Tehnici de întinerire cutanată cu ajutorul aparatelor Laser sau cu lumina pulsată", *Buletinul Societăţii Române de Medicină Estetică*, vol. 2, 6 (12), 2001.
4. Little, J.W. – *Autologous Sculpture of the Aging Face*, curs internaţional de chirurgie estetică, Praga, 1998.
5. Misery, L. – „Actualités Therapeutiques en Dermatologie", *Dermathologie Pratique*, 2000, 236-237, pp. 12-13.
6. Ratnoff, O.D. – „The psychogenic purpuras : a review of autoerytrocyte sensitizatio, autosenzitizateorii to DNA «hysterical» and factitous bleeding, and the religious stigmata", *Seminars in Haematology*, 1980, 17 (3), pp. 192-213.
7. Nevell, P.M., Morden, C.W. – „Needle aspirations in diagnosis of cellulitis", *J. Clin. Microbiol.*, 1988, 112, pp. 559-567.
8. Brun Buisson, C.J.L., Saada, M., Trunet, P. – „Haemolitic streptococal gangrene and non-steroidal antiinflamatory drugs", *Br. Med. J.*, 1985, 290, p. 1786.
9. Catterie, J.A. – „A dermatological non-disease a common and potentially fetal disturbance of cutaneous body image", *Br. J. Dermatol.*, 1980, 103 (suppl. 18), p. 13.
10. Cindy, J., Rogers, B.A. – „Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adult ; is it any better than placebo ? ", *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41, pp. 123-127.
11. Dana, M., Cascas, Y. – „Radiothérapie dermatologique", *Encyclopédie Med. Chir.* (Paris), dermatologie, 12915A, 9-1980.
12. Davies, J.V.L. – *Physilogical Responses to Burning Injuri*, Academic Press, London, New York, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, 1982.
13. Delaunay, M. – „Effects cutanes indésirable de la chimiothérapie antitumorale", *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1985, 116, pp. 347-361.
14. Desiree, R. *et al.* – „Cutaneous Laser resurfacing", *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41, pp. 365-389.
15. Edwards, L., Mason, M., Phillips, M., Norton, J., Boyle, M. – „Chilhood sexual and physical abuse. Incidence in patients with vulvodynia", *J. Reprod. Med.*, 1997, Mar., 42 (3), pp. 135-139.
16. Feir, V. – *Dermato-Venerologie*, Amarcord, Timişoara, 1998.
17. Forsea, D., Popescu, Raluca, Popescu, C.M. – *Compendiu de Dermatologie*, Editura Tehnică, Bucureşti, 1996.
18. Gangarosa, L.P.Sr., Ozawa, A., Ohkido, M., Shimoura, Y., Hiel, J.M. – „Iontophoresis for enhancing penetration of dermatologic and antiviral drugs", *J. Dermatol.*, 1995, 22 (11), pp. 865-875.
19. Gelmetti, C., Cerri, D., Schirma, A.A. *et al.* – „Treatment of extensive warts with etretinate : a clinical trial in 20 children", *Pediatr. Dermatol.*, 1987, 4, pp. 254-258.
20. Godeau, P., Pompidou, A. – „Comissionat Y *et al* Aphtes et aphtoses buccales : donnees actuells", *Rev. Actual. Odontostomatol.*, 1987, 157, pp. 9-34.
21. Goldschidt, H. – „Radiatron therapy", *Geriatr. Dermatol.*, 1989, 14, pp. 89-96.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 28

DUREREA ÎN CANCER

Romanţa I. Lupşa,
Ostin C. Mungiu

Durerea este un simptom chinuitor, care în situaţia bolnavilor cu cancer poate însoţi boala încă din stadiile iniţiale în 30-40% din cazuri, procent care creşte până la 90% în cazul pacienţilor aflaţi în stadii terminale. Aproximativ 2/3 din pacienţii aflaţi în stadiu final suferă de durere insuficient tratată (8, 29, 55, 56, 57).

Dreptul bolnavului de a muri în demnitate, fără durere, fără suferinţă a determinat cercetătorii să studieze durerea din toate punctele de vedere.

Prin acest capitol dorim să schimbăm mentalitatea existentă cu privire la durerea cronică în cancer, demolarea unor prejudecăţi şi schimbarea atitudinii în terapia durerii, pentru obţinerea analgeziei şi creşterea calităţii vieţii pacientului şi familiei sale (2, 38, 60).

Cunoaşterea şi aplicarea strategiei adecvate de analgezie la bolnavul de cancer permite (10):

- creşterea confortului bolnavului prin diminuarea suferinţei;
- scăderea duratei spitalizării, permiţând bolnavului să stea în mediul familial;
- îmbunătăţirea calităţii vieţii.

28.1. Principiile OMS privind managementul durerii canceroase

Încă din 1986, OMS s-a preocupat de durerea în cancer şi calmarea acesteia, elaborând o serie de principii şi ghiduri terapeutice în acest sens (9, 15, 17, 25). Câteva dintre aceste principii sunt enumerate în continuare.

1. Durerea din cancer se *poate* şi *trebuie* tratată.
2. Evaluarea şi tratamentul durerii din cancer se face cel mai eficient în *echipă*.
3. Prima treaptă constă în cunoaşterea detaliată a *istoricului durerii*, *examinarea cu atenţie a pacientului* şi stabilirea cauzelor acesteia:
   - durere produsă de cancer, asociată cancerului, produsă de tratamentele oncologice sau de alte modificări,
   - durerea componentă a unui sindrom specific,
   - durere somatică, neuropatică sau mixtă.

4. Tratamentul începe cu *informarea pacientului* şi combinarea metodelor fizice şi psihologice, folosind atât tratament medicamentos, cât şi nemedicamentos.
5. Motivaţia tratamentului este:
   - prelungirea perioadei de somn fără durere
   - calmarea durerii când pacientul se odihneşte
   - calmarea durerii când pacientul este activ
6. Medicamentele singure asigură analgezie adecvată în durerea canceroasă dacă se administrează preparatul *adecvat*, în *doză potrivită*, la *intervale de timp potrivite*.
7. Calea de administrare *orală* este preferată, inclusiv la morfină.
8. Administrarea antialgicelor trebuie făcută „după ceas", la ore fixe, pentru calmarea durerii persistente, şi *nu „la nevoie"* sau „la cerere".
9. Conform celor trei trepte ale analgeziei,
   - înainte de a ajunge la durere severă se începe prescrierea medicaţiei neopioide, ajustând doza, la nevoie, până la doze maxime permise.
   - dacă sau când ne-opioidele prescrise pe treapta I nu calmează durerea suficient, se asociază şi un opioid.
   - dacă sau când opioidul (ex. codeina) prescris pentru durerea persistentă spre moderat nu produce analgezie, acesta se schimbă cu un opioid puternic pentru calmarea durerii moderate sau severe (ex. morfina).
10. Individualizarea dozei: doza potrivită este cea care calmează durerea. Doza morfinei orale se creşte treptat de la 5 mg la mai mult de 1000 mg.
11. La nevoie se asociază medicaţie adjuvantă.

28.2. Factorii care influenţează percepţia durerii. Conceptul de durere totală

Durerea în cancer este complexă şi trebuie abordată holistic (în totalitate), aşa cum a stabilit Cicely Saunders, întemeietoarea Medicinii paliative, care a studiat comportamentul bolnavilor terminali suferinzi de cancer (6).

Durerea cronică are trei componente. *Componenta senzorială* se referă la calitatea, intensitatea, durata şi localizarea durerii. *Componenta emoţională* este legată de caracterul dezagreabil al durerii, întreţinând o stare de anxietate şi depresie. *Componenta cognitivă şi comportamentală* se referă la modificarea percepţiei lumii înconjurătoare, a atitudinii bolnavului faţă de anturajul personal, profesional şi familial.

Ansamblul acestor factori transformă durerea iniţială în durere totală, în suferinţă (fig. 1) (55, 56, 57).

Pornind de la aceste principii, pentru un control cât mai bun al durerii se impune elaborarea unei strategii care trebuie să se bazeze pe cunoaşterea principalelor cauze şi tipuri de durere, manifestările acestora, calitatea, intensitatea, metodele de măsurare, factorii care ameliorează sau agravează această suferinţă, precum şi remediile terapeutice farmacologice şi nefarmacologice.

Scanned with OKEN Scanner

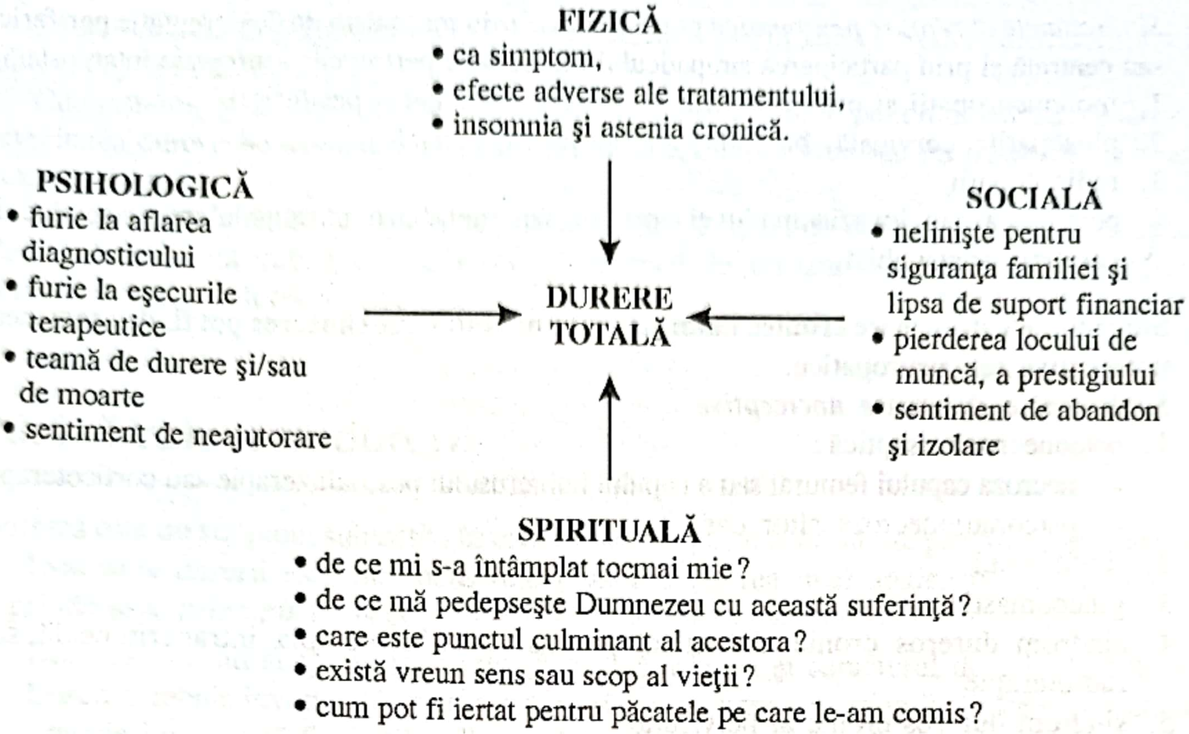


Figura 1. *Conceptul durerii totale*

28.3. Cauzele durerii în boala canceroasă

Principalele cauze ale durerii în cancer sunt următoarele:

- invazia tumorală – 70%
- durere asociată tratamentelor anticanceroase – 20%
- durere cauzată de debilitate – sub 10%
- durere nelegată de cancer sau de tratamentul anticanceros – sub 10%

A. Sindroamele dureroase cronice cauzate de invazia tumorală pot fi nociceptive sau neuropatice.

Sindroamele dureroase nociceptive pot fi:

1. somatice (superficială sau profundă), produse de:
   – invazia tumorii primare sau a metastazelor în os, ţesuturi moi, articulaţii, baza craniului
2. viscerale, produse de:
   – distensia capsulei hepatice
   – invazia peritoneului
   – invazia retroperitoneului
   – obstrucţie intestinală prin tumoră (sindrom subocluziv)
   – obstrucţie ureterală
   – invazie pelvică, perineală
3. paraneoplazice, produse de:
   – osteoartropatia hipertrofică pneumică (degete hipocratice)
   – ginecomastie secundară

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele dureroase neuropatice pot fi produse prin mecanism de deaferentaţie periferică sau centrală şi prin participarea simpaticului (neuropatie periferică, neuropatie intercostală).

1. mononeuropatii şi polineuropatii (nervi cranieni, nervi periferici)
2. plexopatii : cervicală, brahială, lombosacrală, celiacă
3. radiculopatii
4. compresia sau invazia măduvei spinării sau metastaze intramedulare, care duc la paralizie ireversibilă.

B. Sindroamele dureroase cronice datorate tratamentului anticanceros pot fi, de asemenea, nociceptive sau neuropatice.

Sindroamele dureroase nociceptive

1. osteonecroză aseptică :
   - necroza capului femural sau a capului humerusului postradioterapie sau corticoterapie
   - osteoradionecroza altor oase
2. limfedemul
3. ginecomastia
4. sindrom dureros cronic abdominal produs de chimioterapia intraperitoneală sau radioterapie
5. sindrom dureros cronic al pelvisului

Sindroamele dureroase neuropatice

1. sindroame dureroase postchirurgicale ce apar ca urmare a leziunilor nervilor la 1-2 luni postoperator
   - postmastectomie
   - posttoracotomie
   - postnefrectomie
   - durere în membru-fantomă
2. sindroame dureroase postradioterapie
   - radiofibroza plexului cervical, brahial sau lombosacral
   - mielopatia postradică
3. sindroame dureroase postchimioterapie
   - polineuropatii periferice produse de alcaloizi antimitotici – Vincristin, Vinblastin, săruri de Platină, taxani
   - neuropatia de tip central produsă de neurotoxicitatea alcaloizilor antimitotici de vinca, compuşi de platină, antimetabolitul Metotrexat (în urma administrării intratecale).

C. Sindroamele dureroase cauzate de debilitatea pacientului cu cancer pot fi date de : constipaţie, escare, distensie gastrică, esofagită de reflux, spasmele vezicii urinare (cateterizate), tromboembolii, mucozite, esofagite, durere musculo-scheletală secundară inactivităţii sau durere miofascială, infecţii ale fistulelor sau tumorilor exulcerate, nevralgie postherpetică.

Clinic, *durerea neuropatică* se manifestă prin anomalii ale sensibilităţii de tip hiperestezie, hipoestezie, alodinie şi parestezii. Este constantă, cu caracter de arsură, poate fi declanşată de atingeri uşoare sau alţi stimuli mai puternici. Este o durere rezistentă la opioizi.

Durerea *nociceptivă* se descrie ca tăietură de cuţit, împunsătură de lance, sfâşiere etc.

Durerea cronică poate produce modificări ca : insomnie, depresie, iritabilitate, reducerea mişcărilor spontane, disconfort la mers, probleme care contribuie la creşterea suferinţei bolnavului cu cancer.

Stimulii dureroşi, prin mediatorii care se eliberează, pot produce: tremurături, transpiraţii, tahicardie, spasme musculare.

Cunoaşterea şi recunoaşterea acestor modificări îl ajută pe clinician să descopere severitatea durerii bolnavului chiar şi atunci când acesta nu vrea sau nu poate să vorbească despre durere.

La aproximativ 81% dintre pacienţi se identifică 2 tipuri de durere şi la 30% – 3 tipuri. Cea mai frecventă durere este cea osoasă, urmată de invazia tumorii în căi sau plexuri nervoase, apoi de durerile viscerale (39, 53).

28.4. Evaluarea durerii

Durerea este un simptom subiectiv, în consecinţă, nu poate fi măsurată prin metode obiective.

Evaluarea durerii este indispensabilă pentru obţinerea unei analgezii satisfăcătoare şi cuprinde şase *principii de bază*:

1. Durerea este un simptom subiectiv şi are intensitatea şi caracterul descris de bolnav.
2. Durerea trebuie investigată cu atenţie: istoric, examinare, investigaţii clinice şi paraclinice.
3. Trebuie investigată fiecare localizare şi tip de durere relatat de bolnav.
4. Trebuie cunoscută extinderea reală a bolii canceroase.
5. Trebuie investigaţi toţi factorii care influenţează percepţia durerii: factori psihici, psihologici, sociali, culturali şi spirituali.
6. Periodic, durerea trebuie reevaluată.

Ghidul practic de monitorizare a durerii:

P: factorii paliativi (în ce condiţii scade intensitatea durerii)
factorii provocatori (ce condiţii provoacă sau accentuează durerea)
Q: quality (caracterul durerii)
R: radiation (iradierea durerii)
S: severity (intensitatea durerii)
T: factorul timp (durere continuă sau intermitentă, la ce intervale)

Pentru aprecierea şi monitorizarea durerii se folosesc mai multe scale, dintre care cea mai agreată este scala vizual analoagă (VAS), gradată în 10 cm. Alte scale folosite: scala numerică simplă, scala verbală, scala descriptivă, scala picturală (mimica feţei) şi scale mixte (Sandu, 53, 58).

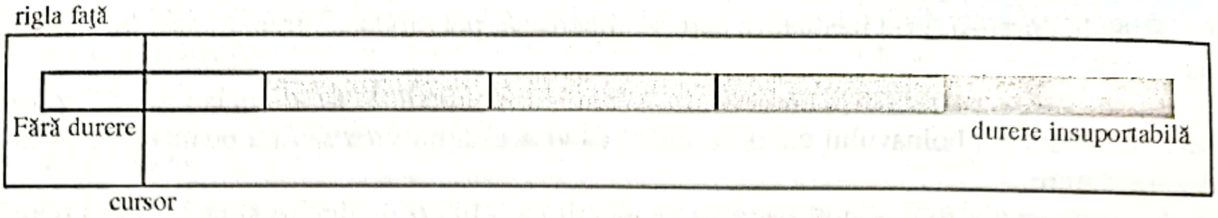
Scala descriptivă permite bolnavului să aprecieze durerea prin următoarele adjective:

fără   uşoară   deranjantă   moderată   severă   insuportabilă

Scala numerică: severitatea durerii se exprimă în cifre.

0   1   2   3   4   5

Scala analog vizuală (VAS) de 10 cm permite descrierea severităţii durerii prin mişcarea cursorului pe linia gradată de la 0 la 10, iar pe cealaltă faţetă se află o bandă colorată în degrade (nuanţa deschisă – fără durere, nuanţa foarte închisă – durere maximă).



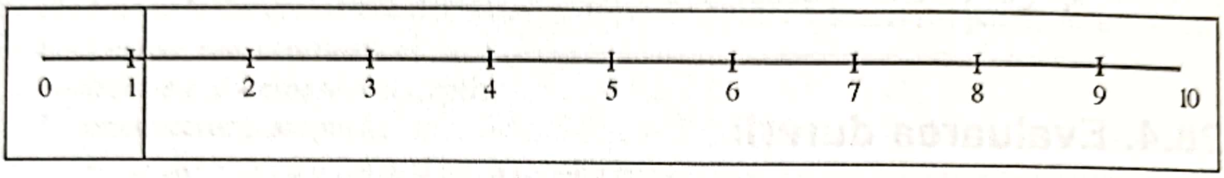


Figura 2. *Scala analog vizuală (VAS)*

Scala de evaluare a performanţelor funcţionale: permite evaluarea performanţelor funcţionale ale bolnavului.

deloc minim	legat de casă	mobilitate limitată	tulburări de vorbire sau în alimentare	neajutorat

Pentru evaluarea corectă a durerii trebuie identificat tipul durerii, caracteristicile şi severitatea ei. În acest sens, relatările pacientului sunt relevante. Durerea se apreciază de la prima întâlnire şi se reevaluează periodic (20).

Consemnarea scorului durerii (scala VAS) pe foaia de observaţie alături de alţi parametri biologici ca: temperatură, tensiune arterială, puls etc. permit urmărirea eficienţei tratamentului şi modificarea schemei terapeutice în mod individualizat până la obţinerea analgeziei.

28.5. Strategii analgezice în cancer

În 80% dintre cazuri, durerea bolnavilor de cancer se ameliorează prin administrarea analgeticelor şi adjuvantelor pe cale orală (5, 20, 21).

1. Abordarea farmacologică constă în administrarea următoarelor grupe de medicamente:
   - Neopioizi (ex.: Paracetamol, Noraminofenazonă, AINS) pentru durere uşoară până la moderat.
   - Opioizi slabi (ex. codeină) pentru durerea moderată, persistentă.
   - Opioizi puternici (ex. morfină) pentru durerea severă.
   - Coanalgetice (ex. antidepresive, anticonvulsivante) pentru a potenţa efectul antialgic.
2. Terapia anticanceroasă de reducere a masei tumorale poate calma durerea prin:
   - Intervenţie chirurgicală
   - Radioterapie
   - Chimioterapie
3. Terapie nemedicamentoasă
4. Analgezie regională
5. Procedee neurochirurgicale

Scanned with OKEN Scanner

28.5.1. Abordarea farmacologică a durerii produse de cancer

În majoritatea situaţiilor (80%), durerea produsă de cancer se poate ameliora prin medicaţie corespunzătoare, cunoscând ghidurile terapeutice stabilite de OMS (1990) şi cele trei trepte de analgezie, cunoştinţe extrem de utile pentru specialişii în durere, oncologi şi medici de familie (15, 17, 22, 26).

Aceste date sunt necesare având în vedere creşterea numărului şi a combinaţiilor de medicamente. Astfel, un pacient poate lua un medicament pentru durerea somatică, un alt medicament pentru durerea viscerală şi alte câteva medicamente pentru tratarea efectelor secundare.

Medicul care are cunoştinţe corespunzătoare despre toxicitate şi interacţiunea medicamentelor poate elabora cel mai eficient plan terapeutic, evitând excesul de medicaţie.

Tratamentul durerii canceroase se efectuează după cele trei trepte ale analgeziei.

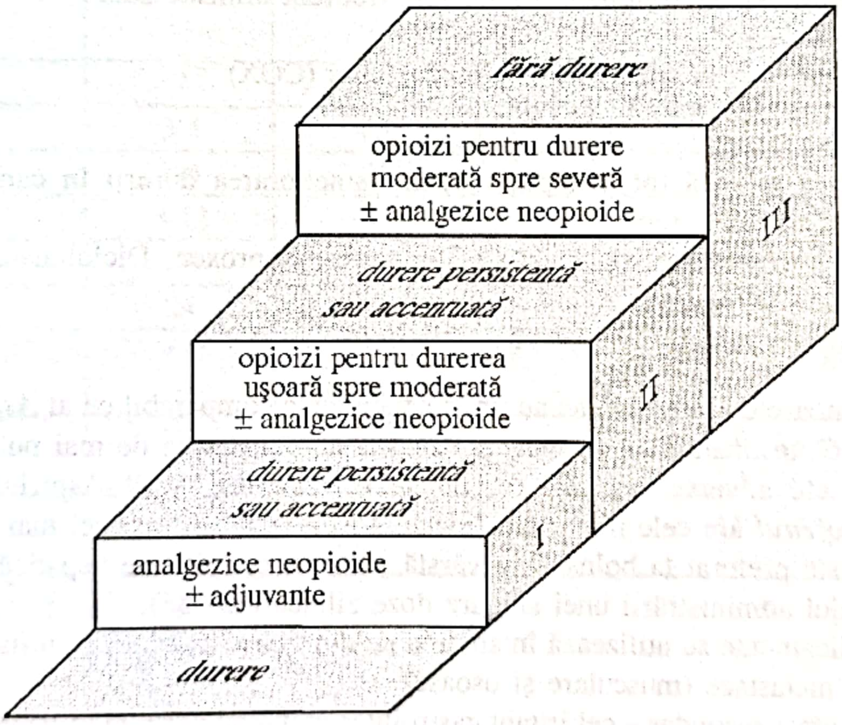


Figura 3. *Treptele analgeziei*

Tratamentul durerii începe prin comunicare, adică explicaţii oferite de medic pacientului şi includerea acestuia în stabilirea terapiei antidureroase, prin consimţământul informat.

Urmează stabilirea preparatului antialgic care iniţial se administrează *oral*, la intervale *fixe* (4-6 ore), pentru a preveni apariţia durerii prin menţinerea unui nivel plasmatic constant de medicament, urmărindu-se şi prevenirea efectelor secundare. Tratamentul se evaluează şi se ajustează permanent.

28.5.1.1. *Analgetice neopioide și antiinflamatoare nesteroidiene folosite pe treapta I a analgeziei pentru combaterea durerii ușoare (scor VAS 1-4)*

a. *Antialgice neopioide*:

- Paracetamol
- Algocalmin

Paracetamolul prezintă un mecanism de acţiune central şi periferic prin inhibarea ciclooxigenazei (COX), fără a avea efect antiinflamator. Acţiunea antialgică durează 4-6 ore şi poate fi hepatotoxic. Se administrează în durerea nociceptivă, calmând durerea musculară, osoasă.

Algocalminul (Noraminofenazona), datorită efectului toxic medular, nu este agreat de pacienţii cu cancer trataţi cu citostatice

b. *Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)* mai frecvent utilizate sunt:

- Aspirina
- AINS inhibitori neselectivi ai ciclooxigenazei (COX)
- AINS inhibitori selectivi COX2

Aspirina este folosită tot mai puţin pentru ameliorarea durerii în cancer din cauza acţiunii slabe şi efectelor secundare.

AINS inhibitori neselectivi ai COX: Piroxicam, Naproxen, Diclofenac, Indometacin, Ketoprofen, Ibuprofen.

AINS inhibitori selectivi ai COX2: Celecoxib, Rofecoxib.

Antiinflamatoarele nesteroidiene au un efect antialgic comparabil cu al ***Aspirinei***, dar cu toxicitate gastrointestinală mai scăzută, şi necesită administrarea de mai puţine tablete. În schimb, au efecte adverse neurologice, renale mai intense decât Aspirina şi sunt mai scumpe. ***Ibuprofenul*** are cele mai puţine efecte adverse, dar este şi cel mai slab antialgic. ***Diclofenacul*** este preferat la bolnavii în vârstă şi la cei cu afectare hepatică. ***Piroxicamul*** prezintă avantajul administrării unei singure doze zilnice (35, 36).

Aceste medicamente se utilizează în sindroame dureroase asociate cu inflamaţie produsă de tumoră sau metastaze (musculare şi osoase).

Principalul efect secundar – cel iritant gastrointestinal – nu permite utilizarea lor cronică. Combaterea acestui efect secundar se realizează prin administrarea blocantelor H2 (ex. Famotidin, Ranitidin) sau a inhibitorilor pompei de protoni (Omeprazol). De asemenea, se produce retenţie hidrosalină, care se corectează cu diuretice. Se asociază cu Paracetamolul pentru efectul antialgic aditiv.

Analgeticele neopioide se utilizează în funcţie de particularităţile clinice ale fiecărui bolnav, de intensitatea şi mecanismul fiziopatologic al durerii, păstrând administrarea ritmică în funcţie de durata de acţiune.

Tratamentul durerii cronice din cancer nu trebuie să înceapă neapărat cu antialgicele neopioide, în durerea moderată spre severă (4-6 pe scara numerică de evaluare a durerii) se poate administra de la început un opioid slab.

Dacă s-a început tratamentul durerii cu un analgetic neopioid, iar durerea persistă şi la administrarea dozei maxime zilnice a preparatului respectiv, se impune trecerea la un opioid

slab şi nicidecum încercarea unui alt analgetic neopioid. Schimbarea între ele a analgeticelor neopioide, în schema de tratament a bolnavului, se impune doar pentru evitarea efectelor adverse supărătoare în cazul dat.

Tabelul 1. *Analgezicele neopioide şi antiinflamatoarele nesteroidiene folosite mai frecvent în calmarea durerii canceroase*

Analgetice neopioide	Durata de acţiune (ore)	Doza orală (mg)	Doza maximă/zi (mg)	Efecte sec. mai importante
Paracetamol **Noraminofenazonă (Algocalmin)**	4-6 3-4	650 500	4000 6000	Hepatotoxicitate Depresie medulară
Antiinflamatoare nesteroidiene				
Aspirina	3-4	500	6000	Efecte hematologice Retenţie hidrosalină Iritaţie gastrică
Diclofenac	7	25-50	200	Iritaţie gastrică +
Ibuprofen	3-4	400	4200	Iritaţie gastrică +
Indometacin	3-4	25	200	Iritaţie gastrică ++
Ketoprofen	8-12	50	300	Iritaţie gastrică ++
Naproxen	7-8	250	1000	Iritaţie gastrică ++
Piroxicam	24	10-20	40	Iritaţie gastrică +++
Ketorolac	4-6	10 (30 mg i.m.)	30-90	Iritaţie gastrică +++
Rofecoxib	24	12,5-25	50	Fără efecte gastrointestinale
Celecoxib	8-12	100	600	Fără efecte gastrointestinale

+ slab iritant
++ mediu iritant
+++ puternic iritant

28.5.1.2. Opioizi slabi pentru calmarea durerii moderat spre sever – treapta a II-a a analgeziei (scor VAS 5-6)

Codeina, ca agonist slab, este cel mai des folosit pentru ameliorarea durerii de la slab la moderat. Produce efect analgetic 1/10 din cel al Morfinei. Se remarcă prin biodisponibilitatea bună pe cale orală.

DHC continus conţine dihidrocodeină retard, în comprimate de 60, 90 şi 120 mg. Este un derivat opioid semisintetic de 6 ori mai slab decât morfina, dar se administrează la 8-12 ore.

Tramadol este un antialgic cu acţiune centrală care se leagă de receptorii opioizi μ şi inhibă recaptarea norepinefrinei şi serotoninei. Datorită unei bune biodisponibilităţi, raportul de conversie cu morfina în cazul administrării orale este de 1/5, iar în cazul administrării parenterale, de 1/10. Efectele adverse, greaţa, constipaţia, disforia, sedarea şi cefaleea sunt

mult mai reduse decât la morfină. Acest opioid face trecerea de la treapta I la treapta II a analgeziei (45).

Tabelul 2. *Opioizii slabi folosiţi în tratamentul durerii cronice din cancer*

Opioid slab	durata de acţiune (ore)	doza unitară obişnuită (mg)	doza maximă pe zi (mg)
Codeina (metil-morfină)	2-4	200	300
DHC-continus (dihidrocodeină retard)	12	60, 90, 120	360
Tramadol	4-6	50-100	400
Propoxifen	2-4	65-100	600
*Pentazocin (Fortral)	2-3	50	360-600

* nu se mai foloseşte din cauza efectului slab antialgic şi a efectelor secundare de tip disfonie, halucinaţie.

Propoxifenul, agonist ROμ, este un opioid folosit pentru calmarea durerii de intensitate medie, fiind de 1,5 ori mai puternic decât codeina. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu suferinţă renală sau hepatică. Potenţează efectul anticoagulantelor orale.

Opioizii slabi se pot combina cu Paracetamolul şi AINS, dar nu se combină între ele şi nici nu se administrează alternând cu morfina.

Nu se recomandă schimbarea opioizilor slabi între ei.

Combinaţiile medicamentoase analgetice se bazează pe asocierea derivaţilor salicilaţi (acid acetilsalicilic) cu aniline (fenacetină, paracetamol) şi pirazolone (aminofenazonă, noraminofenazonă), la care se adaugă potenţatoare ale efectului analgetic: codeină, cafeină şi fenobarbital. Astfel de combinaţii sunt:

- **Antinevralgic P** – compr. (aspirină + paracetamol + cofeină)
- **Fasconal M** – compr. (aspirină + paracetamol + cofeină + codeină + fenobarbital)
- **Codamin P** – compr. (paracetamol + codeină + cofeină)
- **Calmant forte** – compr. (paracetamol + cofeină + codeină + fenobarbital)
- **Piafen** – compr., fiole, sup. (metamizol + pitofenonă + fenpipranidă), cu efect antialgic şi antispastic.

Aceste asocieri prezintă avantajul administrării unor doze mai mici de substanţe active, pentru reducerea efectelor adverse, cu păstrarea acţiunii antialgice.

28.5.1.3. Opioizii puternici ce calmează durerea severă, foarte severă şi insuportabilă – treapta III a analgeziei (scor VAS 6-10).

Ca un principiu în analgezie trebuie reţinut că doze mici de opioizi puternici sunt mai bine tolerate decât doze mari din medicaţia utilizată pe treapta I sau II de analgezie, din cauza limitării dozelor (efect plafon) şi a efectelor secundare ale celor din urmă (57).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3. *Opioizii puternici cel mai frecvent folosiţi în tratamentul durerii cronice*

opioid puternic	durata de acţiune (ore)	doza orală obişnuită (mg)	doza parenterală obişnuită (mg)
Morfina hidroclorică	3-4	30	10
Sevredol (morfină sulfat)	4	10, 20	–
MST-continus (morfină sulfat)	8-12	10, 30, 60, 90	–
Vendal (morfină hidroclorică)	8-12	30,60,90	–
Hidromorfon	3-4	4-7,5	1,5
Metadonă (Sintalgon)	6-8	20	10
Petidină (Mialgin)	2-3	300	100
Fentanyl (transdermal)	48-72	–	–

Morfina, prototipul opioizilor puternici, se administrează pe diferite căi în următoarele doze echivalente : oral 30 mg, rectal 30 mg, i.m., i.v., s.c. 10 mg, epidural 2-5 mg, intratecal 0,2-0,5 mg, intracerebro-ventricular 0,01 mg. Metabolitul său activ, morfina-6-glucuronid, care se formează în ficat, se leagă cu aceeaşi afinitate de ROμ, dar are o potenţă de 3,7 ori mai mare după administrare i.m. şi de 45 de ori mai mare după administrare intracerebro--ventriculară (35).

Forma orală cu eliberare imediată, recent introdusă în tratament, denumită *Sevredol (Morfină sulfat)*, se administrează ritmic, 10 mg la 4-6 ore, sau în cazul apariţiei puseurilor dureroase pe fondul durerii cronice controlate cu morfină, tablete cu eliberare lentă.

Alte preparate recent introduse în terapia durerii cronice canceroase sunt *MST continus*, care conţine morfină sulfat cu eliberare lentă (10, 30, 60, 100, 200 mg/drajeu) şi *Vendal*, care conţine morfină hidroclorică cu eliberare lentă (10, 30, 60, 100 mg/comprimat). Este obligatorie înghiţirea tabletei şi nu sfărâmarea ei, pentru a nu întrerupe sistemul de eliberare lentă controlată de 12-24 ore a substanţei active din compoziţie.

Trebuie să se aibă în vedere prezenţa mai multor *căi de administrare alternative* ale morfinei : oral, sublingual, rectal, subcutanat, intramuscular, intravenos, epidural (14, 19, 35, 36).

Calea de administrare orală a morfinei este cea preferată, fiind mai comodă şi asigurând independenţă bolnavului. În caz de greţuri şi vărsături uşoare, pentru perioade scurte de timp, preparatul *MST continus* se poate administra şi rectal, în aceeaşi doză ca şi cea orală.

Administrarea parenterală, subcutanată a morfinei se impune doar în următoarele situaţii : vomă necontrolată, tulburări de deglutiţie, comă. La bolnavii care necesită administrarea unor simptomatice subcutane continue (prin seringă automată), morfina se poate asocia cu substanţele respective (antiemetice : metoclopramid, tranchilizante : haloperidol, anticonvulsivante : clonazepam, sedative : midazolam, spasmolitice : buscopan).

Administrarea spinală a morfinei este indicată doar în cazurile când doza de morfină administrată oral sau subcutanat nu mai poate fi crescută din cauza efectelor adverse, situaţie întâlnită rar în practica medicală (la 5-10% din cazuri). Dezavantajele numeroase ale acestei căi de administrare a morfinei contraindică folosirea ei pe durată lungă, în tratamentul durerii cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Doza optimă de morfină este cea care controlează durerea bolnavului, fiind strict individualizată.

Titrarea iniţială a dozei de morfină se face astfel:

- durere între 6-10 pe scala VAS
- administrarea Metoclopramidei cu o jumătate de o oră înaintea morfinei
- diluarea a 15 mg morfină într-o seringă de 10 ml şi administrarea a 1,5 mg la 10 minute până se obţine analgezie sau bolnavul este sedat
- urmează administrarea morfinei orale la 4 ore în doza anterior determinată (minim 5 mg la 4 ore).

Dacă bolnavul a primit în prealabil opioizi slabi, tratamentul cu opioizi puternici se începe cu morfină orală cu eliberare lentă, folosind formula de conversie adecvată, în cadrul aceleiaşi căi de administrare. Conversia dozei de morfină de la parenteral la oral se face prin înmulţirea cu doi sau trei.

După observaţii clinice, nu mai este necesară titrarea morfinei intravenos, ci se poate începe cu morfină orală cu eliberare rapidă, apoi se continuă cu morfină cu administrare lentă.

Dacă bolnavul nu a primit în prealabil morfină (opioid naiv), se începe cu administrarea morfinei orale cu eliberare imediată 10 mg, pentru a stabili prin titrare doza zilnică necesară. Această doză se va administra în continuare în două prize, folosind un preparat oral de morfină cu cedare lentă.

Reajustarea ulterioară a dozei se face prin creşterea ei zilnică cu 30-50%, până când durerea va fi controlată.

În puseurile dureroase ocazionale (*breakthrough* sau exacerbarea durerii) se administrează în plus 1/6 din doza zilnică eficace, sub forma unui preparat cu eliberare imediată, fără a se modifica dozele şi timpul de administrare al preparatului cu eliberare lentă.

Din punctul de vedere al efectului antialgic al morfinei, se disting trei tipuri de durere:

- durere care răspunde la morfină
- durere semiresponsivă la morfină (durerea este controlată doar dacă la morfină se asociază şi un adjuvant analgetic): durerea din metastazele osoase, hipertensiunea intracraniană, compresia şi invazia nervilor periferici
- durere rezistentă la morfină: cefalee, migrenă, spasme musculare.

Hidromorfonul, congener al morfinei, prezintă o corelaţie strânsă între nivelul plasmatic şi analgezie. Fiind un antialgic mai puternic decât morfina de 7,5 ori şi având o mai bună solubilitate, este de preferat morfinei în administrarea subcutanată continuă, datorită volumului mai mic de injectat.

Metadona (Sintalgon), opioid sintetic agonist, NMDA antagonist şi blocant presinaptic al recaptării serotoninei, are un efect analgetic ce durează iniţial 4-6 ore, iar la administrare repetată creşte la 8-12 ore. Se foloseşte numai ca medicaţie analgetică de linia a 2-a la cei care prezintă toleranţă la morfină şi în durerea neuropatică (32). Se indică prudenţă la bolnavii cu disfuncţie hepatică sau renală. O singură doză de 5 mg metadonă echivalează cu 7,5 mg morfină. Dozele trebuie scăzute treptat şi mărite intervalele dintre administrări, pentru că datorită cumulării dozelor în timp, se obţine acelaşi efect analgetic cu doze de 5-10 ori mai mici decât doza de morfină iniţială (55, 57).

Meperidina (petidina, Mialgin) este un opioid sintetic cu proprietăţi antialgice şi anticolinergice. Datorită efectului analgetic de scurtă durată şi efectelor secundare central nervoase mai pregnante decât ale morfinei, nu este preferat în tratamentul durerii cronice canceroase. Se utilizează doar ca alternativă la morfină.

Fentanyl, opioid sintetic cu potenţă de 100 de ori mai mare decât a morfinei, prezintă avantajul că poate fi administrat transdermal (având o liposolubilitate foarte bună), prin plasture cu eliberare lentă, o dată la 48-72 ore. Se indică în caz de intoleranţă la morfină, sedare excesivă la morfină sau în insuficienţă renală. 100 mg/h Fentanyl = 4 mg/h morfină i.m. (52).

Oxicodon este un agonist opioid μ şi κ cu proprietăţi similare morfinei, care în doze mici se poate folosi şi pe trepta a doua a analgeziei. Datorită unei bune biodisponibilităţi, raportul de conversie cu morfina în cazul administrării orale este de 1,5, iar în cazul administrării parenterale, de 3/4. Administrată oral, este de 2 ori mai puternică decât morfina orală (9, 15).

În SUA şi Anglia, acest medicament se află atât sub formă de preparat cu acţiune imediată, cât şi cu acţiune lentă.

Titrarea opioidului este uşor de efectuat, recomandându-se : creşterea dozei de oxicodon cu acţiune lentă, dacă pacientul necesită mai mult de 2 doze de preparat cu acţiune rapidă/zi (pentru criza dureroasă). La nevoie, doza de oxicodon cu acţiune rapidă se creşte, dar să rămână egală cu 1/3 din doza de medicament cu eliberare lentă.

Alţi opioizi puternici folosiţi în tratamentul durerii cronice ca alternativă la morfină sunt : heroina, levorfanol, Nalbufina, Butorfanol (Moradol), Buprenorfina.

Cele mai *noi descoperiri în domeniul analgeziei* se referă la treapta a 3-a de analgezie :

- utilizarea de oxicodon şi hidromorfon ca alternative la tratamentul cu morfină, pentru că nu au metaboliţi activi
- Hidromorfonul se găseşte şi ca preparat oral în unele ţări
- Fentanyl transdermal cu eliberare de 72 ore, cu efect secundar constipant mai redus
- administrarea morfinei cu acţiune imediată în criza dureroasă care apare la bolnavii aflaţi sub tratament cu opioizi cu eliberare lentă. Din păcate, legislaţia nu permite utilizarea a 2 opioizi (morfina cu eliberare lentă şi morfina cu eliberare rapidă) la acelaşi bolnav
- combinaţie morfină + dextrometorfan
- Fentanyl oral cu absorbţie din mucoasa bucală
- Capsaicina – unguent cu acţiune locală, derivat din ardei iute roşu, utilizat în durerea neuropatică
- Morfină gel 0,1% pentru aplicare locală pe escare sau tumori exulcerate (24).

Tabelul 4. *Doze echianalgezice ale principalilor opioizi folosiţi în tratamentul durerii cronice din cancer*
Aceste doze sunt aproximative, trebuie luate în considerare şi variaţiile individuale

	parenteral (mg)	oral (mg)
Morfina	10	30
Codeina	–	240-300
Dihidrocodeina	–	240-300
Tramadol	80-100	120-150
Oxycodon	10	15-20
Hidromorfon	1,5-2	4-7,5
Metadonă	10 la prima administrare / se scade la 1-2	20 la prima administrare
Meperidină	75	300
Fentanyl	0,1	–

Scanned with OKEN Scanner

Importanţa clinică a efectelor adverse ale opioizilor puternici

Din punct de vedere clinic, efectele adverse ale morfinei se pot clasifica în efecte adverse tranzitorii, permanente şi ocazionale.

Efectele adverse tranzitorii se instalează încă de la începerea tratamentului şi durează 3-7 zile. Acestea sunt greaţa şi voma, ameţeala, tulburările de echilibru, confuzia.

- Greaţa şi voma, mai ales dacă a fost prezentă şi înaintea începerii tratamentului cu opioizi, se combate cu Haloperidol în doze de 1-1,5 mg de două ori pe zi, Metoclopramid. Dacă ameţeala persistă şi după 7 zile de la începerea tratamentului, se va schimba morfina cu un alt opioid.
- În caz de confuzie severă se vor scădea dozele medicamentelor psihotrope asociate tratamentului cu morfină.
- Halucinaţiile necesită doze ceva mai mari de Haloperidol, începându-se cu 5 mg.

Efectele adverse permanente sunt constipaţia, uscăciunea gurii şi pruritul. Profilaxia constipaţiei se impune de la începutul tratamentului cu opioizi. Se realizează cu laxative stimulante (bisacodil, senna), la care se asociază şi lubrefiante (ulei de parafină) în constipaţie rebelă, pe lângă hidratare corespunzătoare şi regim alimentar bogat în fibre.

- Uscăciunea gurii este ocazională şi poate fi combătută prin sugerea de cuburi de gheaţă, consumul de fructe, gumă de mestecat. Glicerina boraxată accentuează uscăciunea gurii.
- Pruritul este de asemenea ocazional şi se combate cu Fluoxetin, Paroxetin sau alte antidepresive, dar poate fi chiar cauza renunţării la morfină. Ocazional, bolnavul mai poate prezenta transpiraţii, care uneori răspund la asociere de antiinflamatoare nesteroidiene.
- Miocloniile sunt semn de toxicitate, impunând reducerea dozei şi administrarea de musculorelaxante. Dacă durerea nu este controlată, se trece la administrarea unui alt opioid puternic.
- Somnolenţa este semn de supradozare şi impune scăderea dozei. Se observă în cazurile în care nu s-au respectat regulile de instituire a tratamentului cu morfină şi atunci când durerea a fost controlată prin tratamente oncologice.

Adicţia nu apare la bolnavii trataţi cu morfină pentru durere cronică produsă de cancer. Excepţie fac alcoolicii, drogaţii şi psihopaţii.

Toleranţa la morfină nu trebuie să reprezinte o piedică în utilizarea opioizilor, deoarece durerea se accentuează din cauza evoluţiei bolii şi astfel bolnavul necesită mărirea dozei.

Depresia respiratorie este o altă barieră în folosirea opioizilor, dar ea nu apare dacă se respectă regulile de administrare ale morfinei, iar în tratament nu sunt asociate deprimante ale sistemului nervos central în doze mari. Durerea produce accelerarea respiraţiei, iar administrarea morfinei reduce ritmul respirator, fiind deseori benefică şi la bolnavii terminali cu dispnee accentuată.

28.5.1.4. Medicaţia adjuvantă psihotropă cu acţiune antialgică (coanalgetice psihotrope)

Durerea patologică este o experienţă umană cu multe elemente afective, deci nu este surprinzător că medicamentele psihotrope reprezintă o componentă importantă a tratamentului acestei suferinţe complexe (12, 28, 33, 34).

De asemenea, există şi argumente care indică proprietăţile analgetice ale unor psihofarmaconi, independent de efectele lor psihologice (47, 51, 54).

Cele mai utilizate grupe de psihofarmaconi în domeniul analgeziei sunt : antidepresivele, neurolepticele, anticonvulsivantele, sedato-hipnoticele, psihostimulantele şi psihodislepticele.

Medicaţia psihotropă administrată bolnavilor cu cancer este eficientă pentru că :

- asigură succesul terapiei durerii,
- combate simptomele nedorite asociate administrării morfinei sau alte simptome ce însoţesc boala canceroasă,
- calmează acele tipuri de dureri (ex. : cea neuropatică) ce nu reacţionează nici la morfină,
- combat senzaţia de frică (anxietate), depresia, insomnia, contractura musculaturii striate,
- fac posibilă reducerea dozei de analgetice opioide necesară combaterii durerii şi diminuează efectele lor adverse.

De menţionat că aceste medicamente se administrează strict individualizat, după efectuarea unui bilanţ al bolii, al durerii şi al afecţiunilor asociate. La bolnavii caşectici, vârstnici, se are în vedere efectul deprimant al SNC, de aceea în cazul asocierilor medicamentoase se impune reducerea dozelor.

28.5.1.4.1. Antidepresivele

Dintre antidepresive, şi-au dovedit utilitatea în combaterea durerii, prin studii experimentale şi clinice, **antidepresivele triciclice (ADTC)** şi unele antidepresive atipice cu rol în analgezie, celelalte medicamente având prea multe efecte secundare nedorite (7, 11).

Mecanismul de acţiune antialgic al acestor medicamente constă în inhibarea recaptării serotoninei şi noradrenalinei la nivelul căilor nervoase descendente inhibitorii ale durerii. Dintre ADTC care acţionează preponderent prin inhibarea recaptării serotoninei, având astfel efect sedativ, enumerăm : imipramina, amitriptilina, citalopram, fluvoxamina, clomipramina. Celelalte ADTC, cum sunt desipramina, nortriptilina, maprotilina, inhibă în special recaptarea noradrenalinei, având astfel caracter activator. Din punct de vedere clinic, efect analgetic mai puternic au acele ADTC care interferează în special cu recaptarea serotoninei. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, ca Fluoxetina şi Paroxetina, deşi au mai puţine efecte secundare, nu s-au dovedit mai eficiente în analgezie decât Amitriptilina.

Un alt mecanism care explică efectul analgezic al ADTC este cel indirect, prin modificarea concentraţiei de peptide opioide din nevrax şi/sau modificarea densităţii receptorilor opioizi (1). Astfel, Hamon a observat creşterea conţinutului de enkefaline la nivel medular, hipotalamic şi cortical, însoţit de modificarea densităţii receptorilor μ şi δ, după administrarea ADTC. Alţi cercetători au observat creşterea nivelului de beta-endorfină şi dinorfină la nivel hipotalamic (în urma administrării cronice a ADTC), concomitent cu creşterea sensibilităţii receptorilor opioizi.

Printr-un astfel de mecanism complex, medicaţia cu ADTC măreşte activitatea sistemului inhibitor al durerii din nevrax, în urma mobilizării de peptide opioide şi prin mediaţie serotoninergică, respectiv noradrenergică.

Pe lângă efectele lor analgetice, antidepresive, s-au studiat şi interacţiunile cu opioizi, neurolepticele, blocanţii canalelor de calciu, β blocanţii şi α_2 simpatoliticele.

Dintre ADTC, în combaterea durerii se utilizează : **Imipramina (Antideprin), Amitriptilina, Desipramina** şi **Nortriptilina** (tabelul 5).

Acţiunea analgetică, independentă de cea psihică a acestor medicamente este confirmată în special în durerile neuropatice (44). Principalele indicaţii pentru folosirea ADTC în tratamentul durerii sunt :

- durerea cronică la canceroşi, mai ales cea neuropatică,
- nevralgia postherpetică şi trigeminală,
- dureri de membru-fantomă,
- toate cazurile de durere asociată cu depresie.

În general, tratamentul se începe cu *doză* relativ scăzută, în special la pacienţii vârstnici, care se creşte progresiv, la trei zile, până la 75-150 mg/zi, iar efectul antialgic se manifestă după 1-2 săptămâni.

Efectele adverse ale ADTC sunt următoarele:

- efecte anticolinergice – uscăciunea gurii, palpitaţii, scăderea acuităţii vizuale, constipaţie, edem – sau mai accentuate – hipotensiune posturală, agravarea glaucomului, retenţie urinară şi ileus paralitic
- disfuncţii sexuale
- efecte pe fond de hipersensibilizare
- efecte cardiace de tip chinidinic
- efecte central nervoase.

Din fericire, efectele adverse serioase sunt rare dacă se evită asocierile cu medicamente simpatomimetice, chinidină etc.

Alte antidepresive nontriciclice utilizate în analgezie sunt: **Paroxetin, Trazodon** şi **Maprotilin** (43).

Tabelul 5. *Antidepresive triciclice utilizate în combaterea durerii din cancer.*

Antidepresive triciclice	Doza de iniţiere	Doza maximă / zi
Amitriptilin	50-100 mg seara	150 mg
Imipramin	50-75 mg seara	200 mg
Doxepin	50-75 mg	300 mg
Clomipranin	25 mg seara	250 mg
Desipranim	100 mg 1-2 ori/zi	300 mg
Nortriptilină	25 mg de 3 ori/zi	150 mg

28.5.1.4.2. Neurolepticele

Neurolepticele (NL) – derivaţii de fenotiazină, azafenotiazină, tioxantenă, butirofenonă – sunt utilizate în medicaţia antialgică îndeosebi în calitate de adjuvante. Alte efecte benefice ale acestor medicamente pentru bolnavul cu cancer sunt efectul antiemetic şi cel sedativ, fiind utile mai ales în calmarea tenesmelor (rectale, vezicale), a durerilor colicative uretrale.

Mecanismul de acţiune

Efectul antinociceptiv al neurolepticelor nu se produce printr-un singur mecanism de acţiune. Unele NL mobilizează sistemul opioid endogen, altele acţionează direct prin modularea neurotransmisiei centrale monoaminergice modificând echilibrul sistemelor catecolaminergice, triptaminergice şi colinergice în acelaşi sens cu opioizii, dar au şi o posibilă acţiune membran-stabilizatoare.

Majoritatea cercetătorilor susţin interacţiunea sinergică-potenţializatoare a NL cu analgezicele propriu-zise. Astfel, NL cresc acţiunea opioizilor, permiţând reducerea dozei de opioizi şi în acelaşi timp acţionând ca antivomitive. Ele menţin analgezia în condiţiile instalării toleranţei la morfină.

În practica medicală curentă, ca medicaţie antialgică se folosesc mai ales în dureri spastice, colici, dureri neuropatice.

Levomepromazin (metotrimeprazin), un neuroleptic cu proprietăţi sedative şi anxiolitice, este derivatului ce se remarcă în mod deosebit prin proprietăţi antialgice. Eficienţa sa analgezică a fost dovedită încă din 1961 atât în experienţe pe animale, cât şi în practica clinică. În durerile cronice, 20 mg levomepromazin injectabil are efect antialgic corespunzător cu 10 mg morfină sau 50 mg petidină (Mialgin). *Doza* de 100-300 mg este necesară doar pentru obţinerea efectului antipsihotic, efect care se instalează mai târziu, dar persistă şi după întreruperea tratamentului, deoarece medicamentul se fixează puternic de ţesuturi şi se elimină lent. Preparatul are şi efect antiemetic. *Efectele secundare* constau în sedare puternică şi hipotensiune ortostatică.

Haloperidol (derivat de butirofenonă) este un alt neuroleptic eficient în analgezie. Efectul analgetic este mai slab decât al levomepromazinei, pe când efectul antipsihotic este mai puternic. Acesta din urmă dovedeşte faptul că efectul antialgic al NL are la bază alte mecanisme de acţiune decât cele implicate în efectul antipsihotic (acţiune antidopaminergică, antiadrenergică). *Doza* este de 10 mg seara, crescându-se treptat până la 20-30 mg/zi. Haloperidolul are efecte sedative şi hipotensive slabe, dar are acţiune analgezică proprie, antiemetică, anxiolitică şi antipsihotică. *Efectele secundare* sunt predominant de tip extra-piramidal, dischinezie tardivă. Pot apărea efecte cardiovasculare de tip chinidinic (deprimare), efecte anticolinergice (uscăciunea mucoaselor), creştere ponderală, disfuncţie sexuală, fotosensibilizare, leucopenie, icter colestatic.

28.5.1.4.3. Sedato-hipnoticele

Sedato-hipnoticele nu au efecte analgetice directe, dar potenţează analgezia în asociere cu opioizii, prin acţiunea lor sedativă, anxiolitică, decontracturantă, hipnotică, anticonvulsivantă. Având în vedere efectele bolii neoplazice asupra organismului, aceste componente deseori joacă un rol important în durere.

Reprezentanţii acestei grupe mai frecvent utilizaţi în tratamentul durerii sunt benzodiazepinele, hidroxizina şi alte preparate prezentate în tabelul 6. Barbituricele sunt contraindicate în tratamentul durerii, antagonizând efectul opioizilor.

Tabelul 6. *Sedato-hipnoticele utilizate în tratamentul durerii din cancer*

Sedative		**Hipnotice**	
Preparat	***Ritm de administrare şi doză***	***Preparat***	***Ritm de administrare şi doză***
Alprazolam (Xanax)	2-3 × 0,25-0,5 mg	**Cloralhidrat**	0,5-1 g
Buspirone (Buspar)	2-3 × 5-10 mg	**Flurazepam**	15-30 mg
Clordiazepoxid (Napoton)	2-3 × 10-20 mg	**Lorazepam**	2-4 mg
Clorazepate (Tranxene)	2 × 5-7,5 mg	**Fenobarbital**	100-200 mg
Diazepam (Valium)	2 × 5 mg	**Tenazepam**	10-30 mg
Lorazepam (Paxipam)	1-2 × 1-2 mg	**Midazolam (Dormicum)**	7,5-15 mg
Oxazepam	3-4 × 15-30 mg	**Triazolam**	0,125-0,5 mg
Hidroxizin	2 × 25-100 mg		
Fenobarbital	2-3 × 15-30 mg		

Diazepamul se poate administra oral sau parenteral, o dată pe zi pentru efect anxiolitic. În tratamentul durerii, Diazepamul se administrează ca adjuvant în durerile însoţite de anxietate sau contracturi musculare (30, 40). *Doza* iniţială este de 5-10 mg oral, rectal sau parenteral, iar doza de întreţinere este de 2-10 mg seara sau 10 mg de 2-3 ori pe zi, individualizat. Ca *mecanism de acţiune*, acţionează asupra neuronilor care secretă acid gama-amino-butiric (care la rândul lui acţionează pe receptori specifici situaţi în creier – receptori GABA). Recent, cercetătorii au pus în evidenţă interacţiunea sistemului benzodiazepină-GABA cu receptorii opioizi de tip μ, complexul benzodiazepin-receptor GABA având influenţă modulatoare asupra depresiei respiratorii şi atoniei gastrointestinale produse de opioizi.

Clordiazepoxid (Napoton) se administreză în doze de 10-100 mg.

Alprazolam (Xanax) se administrează în doze de 0,75-8 mg.

În cursul tratamentului de lungă durată cu anxiolitice se impune prudenţă, fiind posibilă dezvoltarea dependenţei şi a toleranţei. În momentul întreruperii tratamentului pot apărea fenomene de abstinenţă: nelinişte, tulburări de somn, ameţeală, uneori greaţă, vomă, hipotensiune ortostatică, febră, halucinaţii.

Hidroxizin – un tranchilizant cu proprietăţi sedative, anxiolitice şi antihistaminice, manifestă o oarecare acţiune analgezică, un efect aditiv cu morfina, efect antispastic şi antiemetic. În clinică se folosesc doze de 25-100 mg. Doza de 100 mg echivalează cu efectul a 8 mg morfină administrată intramuscular. Deşi nu are acţiune analgezică proprie, se foloseşte în doză de 25 mg seara sau 50-100 mg/zi în asociere cu morfină orală, reducând efectele secundare ale morfinei.

28.5.1.4.4. Anticonvulsivantele

Anticonvulsivantele acţionează ca membran-stabilizatoare prin blocarea canalelor de sodiu, reduc excitabilitatea spontană a celulelor nervoase, motiv pentru care se folosesc cu succes în tratamentul durerilor neuropatice. Se cunoaşte eficienţa lor în nevralgia trigeminală. La bolanvii neoplazici, anticonvulsivantele sunt foarte utile în durerea de deaferentaţie, reducând durerea lancinantă (31). Dintre sindroamele dureroase produse de cancer care se pot atenua cu anticonvulsivante, enumerăm: nevralgia craniană, nevralgia postherpetică, plexopatia brahială sau lombosacrală neoplazică, în special când predomină durerea lancinantă sau paroxistică.

Carbamazepin (Tegretol) se administrează în doză iniţială de 100 mg/zi, care se creşte la 3-4 zile până la maximum 500-600 mg/zi. Pentru efectul anticonvulsivant ar fi necesare doze mult mai mari, de până la 800-1200 mg/zi. Efectele secundare sunt: greaţa, voma, ataxia, ameţeli, confuzie; poate produce leucopenie, respectiv agravează leucopenia produsă de citostatice.

Fenitoin se administrează în doză iniţială de 100 mg/zi, care se creşte treptat cu 25-50 mg/zi până la maximum 300 mg/zi. Concentraţia plasmatică constantă şi eficientă se obţine în 1-2 săptămâni de tratament. Având în vedere efectul toxic asupra măduvei hematopoietice, se administrează cu foarte mare precauţie la bolnavii cu cancer şi mai rar.

Clonazepam, derivat benzodiazepinic, este un aticonvulsivant de linia a doua în calmarea durerii neuropatice. Doza iniţială este de 0,5 mg seara timp de o săptămână, crescând cu câte 0,5 mg pe săptămână până la 3 mg/zi. Doza mai mare de 2 mg se împarte în două prize. Doza maximă este de 20 mg/zi.

Valproat de sodiu se administrează în doză de 25-30 mg/kgc/zi în durerea paroxistică lancinantă.

Acidul valproic se poate utiliza în doză de 200-500 mg până la 1-1,5 g/zi.

Gabapentin, un analog al GABA, este un anticonvulsivant relativ nou, utilizat în special în durerea neuropatică sau în durerea care are la bază disfuncţia sistemului simpatic. Este un anticonvulsivant cu puţine efecte secundare, cu excepţia ataxiei (ca efect dependent de doză) şi a idiosincrasiei. Doza iniţială este de 3 × 100 mg/zi, iar doza maximă/zi de 3,6 g.

28.5.1.4.5. Psihostimulante

Acţiunea lor antialgică a fost semnalată încă din 1977. Experienţele clinice sugerează că aceste medicamente se folosesc cu mare selectivitate. Mulţi pacienţi sunt anxioşi din cauza deteriorării fizice şi a nesiguranţei, psihostimulantele putând înrăutăţi situaţia.

Psihostimulantele ca dextroamfetamin, metilfenidat, cafeina, joacă rol în tratamentul durerii canceroase prin potenţarea efectului analgetic al opioizilor şi combaterea efectului sedativ excesiv al acestora, care alterează calitatea vieţii.

Dextroamfetamina, în doză de 2,5-5 mg dimineaţa şi la prânz, până la 15 mg/zi per oral, poate avea efect benefic.

Metilfenidatul este o amfetamină cu timp de înjumătăţire mai scurt, fiind bine tolerat şi de vârstnici, în doză de 5-10 mg oral dimineaţa (4).

Cafeina, utilizată frecvent şi de multă vreme în medicaţia antialgică, este un adjuvant al opioizilor uşori şi al analgezicelor antipiretice şi antiinflamatoare (42). Cercetările experimentale mai noi au pus în evidenţă şi o oarecare acţiune antinociceptivă proprie a cafeinei, ca şi sinergismul cu analgeticele opioide şi neopioide, deşi există date experimentale contradictorii care neagă acţiunea antialgică proprie a metilxantinelor la animale de experienţă. Majoritatea autorilor acceptă activitatea antialgică a derivaţilor metilxantinici, care poate avea la bază implicarea în funcţia adenozinei ca neuromediator sau modulator al nocicepţiei.

28.5.1.4.6. Psihodisleptice

Din această grupă fac parte canabinoizii şi acidul lisergic.

Canabisul (marihuana) se foloseşte cu scop medical în durere, caşexie, glaucom şi vomă. Marihuana eliberează peste 60 compuşi canabinoizi cu acţiune farmacologică, dintre care D-9-tetrahidrocanabinolul (D-9-THC) este cel mai activ. În SUA, acest compus este în circulaţie sub formă de capsule cu 2,5 mg (Dronabinol), fiind utilizat pentru creşterea apetitului, ameliorarea dispoziţiei, combaterea durerii. Astfel, 20 mg D-9-THC produce un efect analgetic echivalent cu 60 mg codeină. Un agonist canabinoid, denumit în cercetările experimentale WIN 55.212-2 mesylat, eficient în durerea neuropatică, se pare că are efect antialgic prin blocarea receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat), mecanism prin care acţionează şi ketamina (37).

Acidul lisergic (LSD) este un psihodisleptic puternic. Efectul analgetic al LSD este rezultatul acţiunii psihoterapeutice şi nu s-a stabilit o relaţie între doză şi efectul antialgic.

28.5.1.5. Alte medicamente folosite în tratamentul durerii (49, 36, 53)

1. *Membran-stabilizantele* se indică în durerea neuropatică. Nu se asociază cu antidepresivele triciclice.
   - ***Mexiletina*** se administrează oral 150 mg/zi, în 2-4 prize, crescându-se treptat doza cu câte 150 mg la 3 zile, până la 750 mg/zi.
   - ***Flecainida*** se administrează oral 50-200 mg/zi, în 2 prize.
   - ***Lidocaina*** se poate de asemenea folosi în administrare intravenoasă, în durerile neuropatice.
2. *Ketamina* este un anestezic general utilizat în intervenţiile chirurgicale scurte. În doze subanestezice se dovedeşte eficace în durerea neuropatică severă sau alte dureri necontrolate de morfină (13). Acţionează ca un antagonist al receptorilor NMDA. Se administrează în capsule, în doze de 10-200 mg la 4 ore. Se poate asocia cu Haloperidol, Levomepromazin, Metoclopramid, Midazolam în seringă automată.

3. *Corticosteroizi* : Prednison, Dexametason. Se administrează în hipertensiunea craniană, compresia măduvei spinării, sindromul de compresie a venei cave superioare, metastaze osoase dureroase, limfedem, distensia capsulei hepatice, durerea neuropatică.
4. *Agonişti α_2 adrenergici* : Clonidin în doză de 0,1 mg/zi oral, se administrează în durerea neuropatică refractară la alte tratamente (33).
5. *Betablocanţi* : Propranolol (33).
6. *Antagonişti de calciu* : Nifedipin, Verapamil reduc contractura musculaturii netede şi sunt eficiente în proctalgii, spasme, colici.
7. *Miorelaxante* : Baclofenul combate contracturile musculare dureroase. Doza iniţială este de 3 × 5 mg/zi şi doza totală – 80 mg.
8. *Spasmolitice musculotrope* : Papaverina, şi *spasmolitice parasimpatolitice* : scopolamina, butilscopolamina sunt eficiente în durerile colicative din obstrucţiile intestinale produse de tumora inoperabilă sau în distensie viscerală. Se administrează subcutanat 20 mg.
9. *Bifosfonaţii* : clodronat, pamidronat, şi *Calcitonina* (Miacalcic) se administrează în durerile provocate de metastazele osoase (27).

Scheme terapeutice practice

1. Iniţierea tratamentului antialgic şi titrarea dozei de analgetice se face cu :
   - Paracetamol 300 mg + codeină 30 mg tbl. la 4 ore, iar în criză dureroasă se poate administra la 2 ore (până la doza maximă de 4 g/zi paracetamol),
   - Opioizi puternici (la bolnavi opioid naivi),
   - Morfină 10 mg per os sau 5 mg s.c./i.v. la 4 ore, plus 5 mg per os la 2 ore în criză dureroasă, sau
   - Hidromorfon 2 mg per os (1 mg s.c./i.v.) la 4 ore plus 1 mg per os la 2 ore în criză dureroasă.

   Obligatoriu se asociază :

   Antiemetice – Metoclopramid 10 mg la 4 ore

   Laxative – Senozide, Dulcolax

   Se pot asocia şi adjuvante.

   După 3-4 zile se poate face *conversia* la preparate cu acţiune prelungită – MST-continus ; Vendal, Fentanyl, pe baza dozelor echianalgetice.

   Pentru puseul dureros acut se foloseşte un opioid cu acţiune imediată la 2 ore în doză de 10% din doza totală de morfină cu acţiune lentă.
2. La bolnavii cu durere cronică care au beneficiat de opioizi (opioid tolerant) :
   - Se creşte doza zilnică cu 30%, care se administrează la 4 ore
   - Se adaugă adjuvant la nevoie
   - Dacă efectele secundare devin o problemă serioasă, se trece la *rotaţia opioizilor.*

   Când opioizii produc sedare accentuată, se administrează metilfenidat 10 mg dimineaţa şi 5 mg seara.

Menţinerea dozei de opioizi se recomandă atunci când bolnavul nu are durere, dar este necesară o reevaluare sistematică pentru a pune în evidenţă semnele de progresie a bolii. În asemenea situaţii se impune creşterea dozei.

Scăderea dozei se indică dacă :
- Durerea se ameliorează după radioterapie
- În caz de sedare excesivă
- Toxicitate (insuficienţă renală, somnolenţă, prurit, neurotoxicitate ; delir, halucinaţii).

Rotaţia opioizilor se impune când durerea nu este controlată la doze mari de un anumit opioid.

Scanned with OKEN Scanner

Se recomandă: calcularea dozei totale pe zi a opioidului, apoi calcularea dozei noului opioid cu ajutorul tabelului de conversie a dozei echianalgezice, reducerea acestei doze cu 30-50% şi stabilirea dozei pentru criza dureroasă (3, 49, 50).

Situaţii speciale

Criza dureroasă apare când bolnavul se află sub tratament opioid cu eliberare lentă. Pentru combaterea acesteia este nevoie de medicaţie opioidă cu eliberare imediată, care se va administra în doză de 10-30% din doza totală de zi a opioidului cu eliberare lentă.

În funcţie de doza de opioizi cu eliberare imediată necesară pentru 24 ore se va creşte doza de opioid cu eliberare lentă cu 25-50% sau 100%.

Durerea acută poate apărea în caz de urgenţă când se poate administra morfină cu acţiune imediată din 15 în 15 minute, până la obţinerea analgeziei (ex.: fractură).

Durerea incidentală apare de regulă la sfârşitul vieţii şi este declanşată de anumite mişcări sau schimbări de poziţie. Cu 30 minute înainte de a mobiliza bolnavul se administrează morfină cu acţiune imediată ca premedicaţie.

Toleranţa la opioizi impune rotaţia acestora fie prin păstrarea căii de administrare şi schimbarea preparatului, fie schimbarea ambelor (preparat şi cale de administrare). Dacă după rotaţia opioizilor nu se obţine analgezie, se poate apela la calea epidurală de administrare a antialgicelor.

Durerea psihosocială şi spirituală face parte din durerea totală; aceasta trebuie recunoscută şi bolnavul trebuie ajutat să-şi rezolve aceste aşa-zise *unfinished bussines*-uri sufleteşti prin asistenţa echipei multidisciplinare.

28.5.1.6. Tratamentul suferinţei bolnavilor terminali

În stadiul terminal este foarte important să înţelegem disconfortul bolnavului. Acesta include pe lângă durere şi gura uscată, greaţa, retenţie hidrosalină, transpiraţii, lipsa apetitului şi dispneea (16, 23, 48).

În această situaţie se ţine cont de dorinţa bolnavului: dacă doreşte sau nu tratament agresiv, care în sine accentuează disconfortul.

Durerea rămâne şi în acest stadiu cel mai important simptom, care trebuie ameliorat. Intensitatea durerii se măsoară tot cu scala VAS.

Durerile se exacerbează mai ales la modificarea poziţiei corpului în pat, la mişcări.

Se preferă opioizii puternici administraţi oral, rectal, transdermal, cu eliberare lentă la 8-12 ore, iar la nevoie în criză dureroasă se administrează preparat cu acţiune imediată 10% din doza totală pe 24 de ore.

La vârstnici şi la cei cu insuficienţă hepatică se administrează *Hidromorfon* sau *Oxycodon* pentru că nu au metaboliţi activi. Meperidina nu se recomandă deoarece produce disfonie, excitaţie SNC prin metabolitul ei normeperidină.

Fentanylul este cel mai comod de administrat sub formă de plasture.

Conversia opioizilor. Trecerea de la calea orală sau rectală la cea injectabilă a aceluiaşi opioid se face folosind tabelul cu doze astfel: dacă se administrează hidromorfon intravenos, doza acestuia trebuie să fie 1/5 din doza orală. Trecerea de la un opioid la altul se face după tabelul cu doze echianalgezice.

Se pot asocia:

- Agenţi adjuvanţi: ADTC, anticonvulsivante, bifosfonaţi, corticosteroizi, Dexametazon între 16 şi 100 mg.

- Medicamente pentru combaterea efectelor secundare ale opioizilor ca laxative: glicerină, senna, bisacodyl de 2 ori/zi. Constipaţia cronică refractară necesită asocierea agentului osmotic: sorbitol, lactuloză etc.
- Dextroamfetamina sau metilfenidatul 2,5-5 mg oral pentru combaterea sedării produse de opioizi.
- În depresie respiratorie se administrează Naloxon 0,4 mg.

La pacienţii vârstnici între 70 şi 89 de ani dozele de opioizi sunt 1/2 sau 1/4 din doza necesară unui pacient mai tânăr.

Se preferă *oxycodona* sau *hidromorfonul* în doze iniţial reduse (41).

Se urmăreşte sedarea, confuzia, retenţia acută de urină (mai ales la pacienţii cu adenom de prostată), hipotensiunea şi tahicardia atunci când se asociază şi ADTC – efecte mult mai severe la vârstnici.

La bolnavii muribunzi, în 80% din cazuri se întâlneşte *delirul*, care se agravează pe fondul durerii insuportabile. Delirul se manifestă prin: hipo- sau hiperactivitate, dezorientare, insomnie cu somnolenţă diurnă, agitaţie, iritabilitate, hipersensibilitate la lumină sau sunete, anxietate, tulburări de concentrare, iluzii, halucinaţii, debilitate emoţională, scăderea atenţiei, tulburări de memorie. În aceste situaţii este necesară o evaluare psihiatrică. Deseori opioizii, AINS sau corticosteroizii în doze mari induc sau agravează delirul.

Pentru ameliorarea situaţiei se recomandă:
- rehidratare
- schimbarea opioidului
- întreruperea altor tratamente
- Haloperidol 1-2 mg la 2-4 ore per os crescând doza la nevoie până la 20 mg în 24 de ore sau
- Clorpromazin 25-50 mg rectal sau intravenos la 4-6 ore sau
- Lorazepam în caz de agitaţie.

Abordarea aspectelor spirituale sunt foarte necesare pentru bolnavii terminali.

Tratamentul *durerii neuropatice* necesită asocierea ADTC: Amitriptilină, Clomipramin, Doxepin, Imipramin sau Dezipramin (18, 55, 56, 59).

Se mai poate asocia un anestezic local: Mexiletina 3 × 200 mg/zi, doza maximă 1,2 g sau Lidocaina

Pentru durerea refractară se asociază anticonvulsivantul Gabapentin 1-3 × 300 mg, doza maximă 2,4 g sau α2 agonistul Clonidin 2 × 0,1 mg + Capsaicin local 0,025% de 3-4 ori/zi în zona afectată.

Tratamentul durerii produse de cancer nu este uşor deoarece trebuie să avem grijă la detaliile întregii strategii de îngrijire complexă multidisciplinară a bolnavului neoplazic aflat în stadiu terminal.

28.5.2. Abordarea nefarmacologică a durerii (46,58)

a. Procedee anestezice, neurolitice şi neurochirurgicale

1. Infiltraţia locală cu xilină, bupivacaină a metastazelor dureroase, a punctelor trigger
2. Blocaje nervoase cu scop anestezic sau neurolitic (cu fenol, alcool) la nivelul:
   - nervilor spinali în durerile peretelui toracic sau abdominal
   - nervilor cranieni
   - ganglionului stelat în durerile viscerale cauzate de tumori intratoracice şi durerile postamputaţiei membrului superior

- plexului celiac în durerea severă cauzată de tumori din etajul abdominal superior (neo pancreas)
- plexului simpatic lombar în durerea viscerală cu origine în pelvis

3. Procedee neurochirurgicale – se folosesc în durerea severă localizată
   - neurotomie periferică
   - cordotomie anterolaterală
   - mielotomie comisurală

b. Procedee fizice care reduc contractura musculară

1. Terapia prin căldură este eficientă în spasmele musculare dureroase, în durerile miofasciale
2. Terapia prin refrigerare
3. Electroterapia
   - TENS (stimulare electrică nervoasă transcutanată) – este eficientă în durerea musculo-scheletală şi nevralgie
   - neurostimulare cerebrală
   - neurostimulare medulară – metode noi, folosite rar, pentru tratamentul durerilor netratabile prin alte metode
4. Acupunctura
5. Terapia mecanică
   - masaj
   - fizioterapie, exerciţii fizice
   - imobilizare

c. Terapia psihologică

1. Tehnici de relaxare: exerciţii de respiraţie, relaxare musculară progresivă prin imaginaţie, meditaţie
2. Distragerea atenţiei prin artă, muzică, terapie ocupaţională
3. Hipnoză (combate anxietatea)
4. Psihoterapie.

Cauzele eşecului analgeziei pot fi: insuficienta informare teoretică a personalului medical, lipsa de comunicare între pacient şi medic, nerăbdarea bolnavului cu durere pentru obţinerea analgeziei, înţelegere parţială a durerii, lipsa opioizilor, teama de depresia respiratorie, teama de abuz, dependenţă.

Aspectele psihologice care influenţează percepţia durerii sunt: anxietatea, depresia, încrederea în tratament şi echipă, dependenţa, inadaptabilitatea, teama de moarte, insomnia, personalitatea, relaţia cu familia, lipsa de suport financiar.

Toate modalităţile terapeutice folosite cu scop antialgic trebuie să creeze un confort adecvat bolnavului cu cancer, având permanent în vedere asigurarea calităţii vieţii până în ultima zi de viaţă şi de asemenea moartea în demnitate, fără suferinţă.

Bibliografie selectivă

1. Baraldi, M., Poggioli, R., Santi, H. *et al.* – „Antidepressants and opiates interaction: pharmacological and biochemical evidences", *Pharmac. Res. Commun.*, 1983, 15, pp. 843-857.
2. Bauer, W., Hanson, L. – „Families perception of added value in nursing home", *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000, 48, pp. 879-882.
3. Bruera, E. *et al.* – „Opioid rotation in patients with cancer pain", *Cancer*, 1996, 78, pp. 852-857.
4. Bruera, E., Brenneis, C., Paterson, A.H., Macdonald, R.N. – „Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer", *J. Pain Symptom Manage.*, 1989, 4, pp. 3-6.

CAPITOLUL 29

PSIHOPATOLOGIA DURERII

Roxana Chiriţă, Vasile Chiriţă

29.1. Introducere

Oricare dintre noi a trăit la un anumit moment al existenţei sale o experienţă dureroasă. Ceea ce am putut constata este faptul că modul de a percepe durerea a fost diferit, nu numai în funcţie de partea lezată a organismului sau de intensitatea agresiunii interne sau externe, ci şi în funcţie de starea psihică din momentul respectiv. S-a putut constata, de asemenea, că în urma unor expuneri repetate la acelaşi factor provocator al durerii se declanşează reacţii diferite ale organismului, inclusiv în modul de percepţie subiectivă a durerii. S-a observat însă o legătură cu contextul diferit în ceea ce priveşte starea dispoziţională, oboseala, pregătirea unei scheme cognitive de anticipare a fenomenului dureros, existenţa altor factori de distragere a atenţiei sau determinarea prin voinţă de a suporta durerea.

Această relativitate a răspunsului faţă de durere evidenţiază faptul că durerea reprezintă mai mult decât un sindrom definit pe coordonate etiopatogenice, ci un adevărat concept care merită o abordare multidimensională. Conceptualizarea permite considerarea durerii ca fiind un fenomen complex, rezultat din interacţiunea factorilor individuali cu factori de mediu, familiali, sociali şi culturali. De asemenea, conceptul de durere conduce la o înţelegere a fenomenului, depăşind noţiunea singulară de nocicepţie. De altfel, acest aspect a fost subliniat chiar în definiţia durerii formulată de către Asociaţia Internaţională pentru Studiul Durerii, care se referă la o „experienţă senzorială şi emoţională dezagreabilă, asociată unei leziuni tisulare prezente sau potenţiale şi descrisă în termenii acelei leziuni". Aceeaşi definiţie extinde noţiunea de durere dincolo de activitatea de la nivelul de receptor, considerând-o o „stare psihologică" cu specificul ei.

Acest model de înţelegere a durerii, ca experienţă trăită, permite în acelaşi timp renunţarea la clasica dihotomie conform căreia se puteau distinge două mari tipuri de durere: *durerile organice*, cu o cauză evidenţiabilă, şi *durerile psihogene*. Acestea erau împărţite arbitrar în *dureri reale* şi *dureri imaginare*. Trăirea unei experienţe dureroase implică de fapt mai multe dimensiuni:

- dimensiunea senzorio-discriminativă – corespunde unor mecanisme neurofiziologice ale somesteziei, care permit decodarea calităţii, duratei, intensităţii şi localizării influxului nociceptiv;
- dimensiunea afectiv-emoţională – exprimă conotaţiile afective aversive legate de orice fel de durere şi care se poate prelungi, extinde spre stări afective mai bine diferenţiate, cum ar fi anxietatea şi depresia;

Scanned with OKEN Scanner

- dimensiunea cognitivă – se referă la diverse procese mintale susceptibile de a influenţa percepţia dureroasă. Aici pot fi incluse procesele de atenţie şi deturnare a atenţiei, experinţele anterioare a unor stări dureroase trăite sau observate, precum şi semnificaţia şi valoarea atribuite durerii ;
- dimensiunea comportamentală – include acele manifestări observabile, în plan motor (mimică, agitaţie, prostraţie etc.), verbal (plângere, gemete etc.), sau fiziologice (tulburări vegetative, tulburări de somn, pierderea apetitului).

În acest sens, durerea privită ca o experienţă complexă şi subiectivă, reprezintă în acelaşi timp şi o problemă de abordare, în special pentru medicul psihiatru. Dacă se iau în considerare toate dimensiunile pe care le implică unui subiect o experienţă dureroasă, strategia de abordare a acesteia se orientează în direcţia evaluării, încadrării diagnostice şi a problemelor de management conform unor strategii terapeutice.

Evaluarea durerii. În general, medicii de orice specialitate încearcă să evidenţieze şi să măsoare prin mijloace obiective prezenţa şi severitatea durerii la pacienţii lor. Acest lucru însă, nu se poate realiza, datorită faptului că durerea este o experienţă subiectivă, cu o variabilitate individuală de exprimare. Chiar dacă s-ar realiza o scală de intensitate a durerii, ea nu se poate suprapune pe o scală de gravitate a unei cauze fizice, atât datorită răspunsului individual diferit în funcţie de pragul biologic al durerii, cât şi modalităţilor diferite de expresie. Pentru o evaluare cantitativă individuală a durerii trebuie luate în considerare atât caracteristici ale durerii (acută sau cronică), cât şi o serie de factori, ca de exemplu :

- contextul psihosocial actual,
- istoricul unor experienţe dureroase trecute,
- factori culturali,
- istoricul familial referitor la experienţe dureroase şi tulburări mintale.

Este necesară, de asemenea, o evaluare clinică cât mai completă pentru depistarea oricărei condiţii fizice posibil cauzatoare de durere, cu atât mai mult cu cât, aşa cum menţionam anterior, nu există o relaţie de proporţionalitate între gravitatea leziunii şi intensitatea durerii. Există totuşi o serie de instrumente psihometrice care tentează o evaluare şi măsurare a durerii ţinând cont de aspectele obiective. Câteva dintre acestea sunt :

- Acute Pain Management Guideline Panel, 1992
- Numerical Rating Scale (Scott şi Huskisson, 1976)
- Visual Analog Scale (Scott şi Huskisson, 1976)
- Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) (Hathaway şi McKinley, 1989).

29.2. Aspecte clinice

În patologia psihiatrică, durerea poate interveni ca simptom, ca entitate nosologică, ca un aspect comportamental sau ca reflecţie a personalităţii modificate de boala psihică. Ea poate fi influenţată de factori psihologici sau reprezintă ea însăşi un factor psihologic care intervine în etiopatogenia unei tulburări psihice. Fenomenul dureros care poate surveni într-un mod mai mult sau mai puţin dominant în cadrul unui tablou clinic psihiatric este mult mai nuanţat decât în oricare altă condiţie medicală. De aceea, se poate face doar o trecere în revistă a unor aspecte ale durerii aflate în relaţie cu diferite boli psihice.

Scanned with OKEN Scanner

29.2.1. Depresia şi durerea cronică

Reprezintă o asociere diagnostică frecvent întâlnită în practica psihiatrică. Durerea cronică se poate datora iniţial unei leziuni organice, dar ulterior nu se poate explica numai prin intermediul factorilor somatici. Ea nu mai este considerată un simptom, ci mai degrabă o entitate determinată de un ansamblu de factori neurofiziologici, afectivi şi psihologici. Depresia reprezintă o componentă afectivă considerată ca factor esenţial în perenizarea durerii exprimate.

Relaţia dintre durere şi depresie este de fapt o relaţie biunivocă şi a reprezentat obiectul a numeroase studii clinico-farmacologice şi clinico-statistice. Acestea arată că până la 87% dintre pacienţii cu dureri cronice suferă de depresie majoră. Faptul că o durere prelungită, ca de exemplu în cancer sau boli inflamatorii cronice, conduce în timp la apariţia unui sindrom depresiv clinic manifest este evidenţiat în numeroase studii clinice. Există însă şi alte observaţii pornite de la date clinice sau experimentale, conform cărora sensul relaţiei poate fi de la depresie spre durere. Acestea se referă la demonstrarea unei acţiuni analgezice specifice a antidepresivelor, efect apărut independent de cel timoanaleptic. Acesta din urmă ar putea cel mult demonstra existenţa unei „depresii mascate", în care durerea este de fapt un echivalent depresiv.

Nu în ultimul rând trebuie să ne amintim că simptomul patognomonic al depresiei majore este „durerea morală", care semnifică acea durere profundă în sensul de suferinţă. Indiferent de mecanismul neurochimic sau de schemă cognitivă care pot sta la baza acestei suferinţe, ea reprezintă în primul rând o problemă a vieţii conştiente şi, implicit, a reprezentărilor despre sine, despre lumea din jur şi despre dimensiunile timpului trăit. Intensitatea cu care se resimte „durerea morală" este comparabilă cu orice altă durere puternică în sens algeziopatic. Diferenţa este că în combaterea ei intervine şi o luptă împotriva unor imagini mentale.

29.2.2. Anxietatea şi durerea acută

Reprezintă o relaţie care este cel mai uşor de evidenţiat în cadrul atacului de panică. În cursul acestui episod dramatic, durerea se manifestă intens, este localizată în special în regiunea precordială şi se însoţeşte, pe lângă alte tulburări somatice şi psihice la fel de intense, de senzaţia de moarte iminentă. Deşi dispare la fel de brusc cum a apărut, această experienţă, în care durerea joacă un rol important, generează ulterior teama continuă a unei noi reapariţii.

În ceea ce priveşte tulburarea de stres posttraumatic, relaţia cu durerea se evidenţiază prin faptul că aceasta poate reprezenta ea însăşi, prin intensitate sau repetabilitate, un factor psihogen cauzator.

29.2.3. Tulburarea de durere

Reprezintă singura entitate nosologică focalizată pe durerea ca simptom de bază. Ultimele clasificări internaţionale, atât cea a OMS, ICD 10, cât şi cea a Asociaţiei Americane de Psihiatrie, DSM-IV şi DSM-IV-TR (2000), optează pentru reunirea unor situaţii clinice particulare sub titulatura de **Persistent somatoform pain disorder**, respectiv **Pain disorder**.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburarea de durere face parte din grupul mai mare al tulburărilor somatoforme, a căror principală caracteristică este prezenţa repetată a mai multor simptome fizice însoţite de perseverenţă în solicitarea investigaţiilor medicale, deşi rezultatele se dovedesc a fi negative de fiecare dată, negăsindu-se nici o bază organică sau funcţională care să justifice simptomatologia. Celelalte categorii nosologice incluse în afara tulburării de durere sunt tulburarea de somatizare, tulburarea somatoformă nediferenţiată, tulburarea de conversie, tulburarea hipocondriacă, tulburarea de dismorfism corporal, tulburările factice şi *malingering*. Durerea psihogenă este în relaţie cu fiecare din aceste tulburări, dar nu reprezintă simptomul central. În tulburarea de durere, aceasta reprezintă o acuză persistentă, severă şi care interferează cu ariile de funcţionare socială şi ocupaţională. Adesea se poate face o legătură între apariţia acestei simptomatologii şi existenţa unor conflicte emoţionale sau probleme sociale.

În cadrul clasificărilor internaţionale menţionate anterior, diagnosticul rezultă în urma includerii într-o serie de criterii riguroase:

- Criteriul A: Durerea domină tabloul clinic şi este suficient de severă pentru a solicita şi canaliza atenţia clinică.
- Criteriul B: Durerea resimţită cauzează o afectare semnificativă a funcţionalităţii sociale şi ocupaţionale.
- Criteriul C: Existenţa unor factori psihologici despre care se consideră că joacă un rol important în debutul, severitatea, intensificarea sau menţinerea durerii.
- Criteriul D: Durerea nu este mimată sau produsă în mod intenţionat (tulburări factice sau malingering).
- Criteriul E: Se exclude, de asemenea, orice tulburare psihică: depresia, anxietatea, tulburările psihotice, dispareunia etc.

Există şi o diferenţiere a trei subtipuri în funcţie de predominanţa factorilor psihologici sau a condiţiei medicale generale:

a. Tulburarea de durere asociată cu factorii psihologici
Se consideră factorii psihologici ca jucând un rol important în debutul, evoluţia, intensificarea sau menţinerea durerii. Dacă există şi o condiţie medicală generală, aceasta nu joacă un rol evident în conturarea tabloului clinic al durerii. Tipul durerii poate fi de natură acută sau cronică.

b. ***Tulburarea de durere asociată cu factori deopotrică psihologici şi aparţinând unei condiţii medicale generale.*** Se consideră că ambii factori intervin în egală măsură în declanşarea, evoluţia, intensificarea sau menţinerea durerii.

c. ***Tulburarea de durere asociată cu o condiţie medicală generală.*** Rolul unei anumite condiţii medicale este evident în apariţia şi menţinerea durerii, însă relaţia cu factorii psihologici nu este în mod clar stabilită.

Problemele care pot apărea în stabilirea şi încadrarea diagnostică a tulburării de durere, se referă la o serie de situaţii, după cum urmează:

- Dificultatea de diferenţiere a tulburării de durere de durerile cronice propriu-zise poate apărea, dar din punctul de vedere al practicii clinice nu reprezintă un impediment important, deoarece tratamentul trebuie început oricum. Ulterior, urmează decelarea caracteristicilor individuale ale pragului dureros, a unor eventuale simptome de depresie sau anxietate, precum şi a datelor ce ţin de contextul psihosocial. În acelaşi timp, patologia organică este investigată cu atenţie, pentru a se stabili partea sa de contribuţie.

- Durerea cronică poate conduce, pe de altă parte, la intervenţia în timp a unor factori psihologici, ajungându-se la:
  - Apariţia unor probleme în cadrul relaţiei medic-pacient.
  - Solicitarea unor examinări fizice şi investigaţii multiple.
  - Intervenţii chirurgicale fără indicaţii obiectivabile.
  - Consumul abuziv de substanţe.
- În anumite cazuri, pot interveni alţi factori psihologici decât cei recunoscuţi ca provenind din situaţii psihotraumatizante, dar care au un rol psihogen. Aceşti factori care pot juca un rol în apariţia simptomatologiei dureroase se referă la:
  - Beneficii materiale consecutive prin compensaţii financiare.
  - Evitarea unor activităţi, inclusiv profesionale, nedorite.
  - Manipularea persoanelor apropiate.

Prognosticul tulburării de durere este influenţat negativ de persistenţa simptomatologiei pe o durată mai mare de cinci ani, de vârsta înaintată, de beneficiile financiare, sociale sau de altă natură care pot decurge datorită bolii şi de coexistenţa unor tulburări de personalitate. Dimpotrivă, existenţa unor trăsături clinice de tip depresiv mai importante imprimă un prognostic pozitiv dacă pacientul consimte la iniţierea unui tratament antidepresiv.

29.2.4. Tulburarea de somatizare

Această boală care face parte din aceeaşi categorie cu tulburarea de durere, şi anume categoria tulburărilor somatoforme, deşi nu se centrează pe sindromul dureros, oferă un context de manifestare pentru durerea psihogenă. Include dureri nespecifice în cadrul tabloului său clinic reprezentat prin multiple acuze somatice, recurente pe perioada mai multor ani şi care afectează funcţionalitatea socială şi profesională. Nu există o obiectivare clinică şi paraclinică a simptomatologiei şi chiar dacă există o oarecare condiţie medicală, acuzele sunt disproporţionate faţă de gravitatea acesteia. Durerea reprezintă una din acuzele principale şi un important criteriu de diagnostic. Astfel, în tulburarea de somatizare trebuie să fie menţionată localizarea durerii în cel puţin patru regiuni diferite (de exemplu, cap, abdomen, coloana vertebrală, încheieturi) sau apariţia ei în situaţii funcţionale (de exemplu, menstruaţie, act sexual, urinare).

29.2.5. Tulburarea de conversie

Include într-un tablou clinic polimorf şi senzaţii de durere sugerând în special o afecţiune neurologică. Aceasta este infirmată în primul rând de nerespectarea unor zone de inervaţie metamerică sau a unor mecanisme funcţionale. În cadrul tulburării de conversie, durerea, ca şi celelalte simptome senzoriale sau motorii, este asociată unor factori psihologici reprezentaţi de conflicte sau alţi stresori, favorizaţi de un anumit tip de personalitate. Specific pentru această tulburare este faptul că toate simptomele, inclusiv durerea, deşi exprimate ca fiind intense, sunt însoţite de o atitudine generală detaşată, numită metaforic „la belle indifférence". De asemenea, apariţia, modificarea sau dispariţia simptomelor pot fi determinate de sugestie.

29.2.6. Tulburarea hipocondriacă

Poate include şi durerea într-un tablou clinic complex, de asemenea lipsit de o obiectivare clinică şi paraclinică. Trăsătura esenţială a acestei tulburări o reprezintă preocuparea excesivă faţă de starea somatică resimţită, însoţită de frica nejustificată de a contacta o maladie gravă. Ipohondria este întreţinută şi agravată de o interpretare greşită, uneori aproape de limita delirului, a unei funcţiuni a organismului (bătăile inimii, peristaltismul), a unei anormalităţi fizice minore (o rană, un hematom) sau de exprimarea unor senzaţii vagi („inima obosită", „dilatarea venelor"). Întreaga simptomatologie este determinată exclusiv de factori de stres psihologic.

29.2.7. Tulburarea de durere sexuală – dispareunia

Reprezintă o categorie diagnostică individualizată, nelegată de o condiţie medicală generală sau de consumul de substanţe. Trăsătura caracteristică este reprezentată de durerea genitală apărută în cursul desfăşurării actului sexual şi uneori după. Tulburarea poate afecta atât bărbaţii, cât şi femeile.

Intensitatea simptomatologiei variază de la senzaţia de disconfort până la durere tăioasă. Această tulburare conduce în timp la o marcată afectare a vieţii sexuale şi a relaţiilor interpersonale. De obicei, persoanele care suferă de dispareunie solicită consult şi tratament la cabinetele de medicină generală sau alte specialităţi decât psihiatria, unde nu se constată condiţii medicale sau anormalităţi genitale. Repetarea experienţelor sexuale dureroase duce la evitarea vieţii sexuale.

29.2.8. Tulburările factice

Durerea, favorizată de caracterul subiectiv, poate fi simulată intenţional în scopul asumării rolului de bolnav. Uneori există o oarecare condiţie medicală sau a existat până de curând, durerea acuzată fiind în aceste cazuri suprasimulată sau metasimulată. Aceste persoane solicită foarte frecvent consulturi medicale, spitalizări, ajungându-se chiar la intervenţii chirurgicale datorită perseverenţei cu care este acuzată durerea sau alte manifestări în diferite regiuni ale organismului. La baza acestei tulburări stau factori psihologici, ca de exemplu, spitalizări prelungite în copilăriile, o relaţie în trecut cu un cadru medical sau o tulburare severă de personalitate.

Spre deosebire de tulburările factice, în *malingering*, unde de asemenea sunt simulate durerea şi alte simptome fizice sau psihice, există o motivaţie de natură economică sau de evitare a unei responsabilităţi legale.

29.2.9. Tulburările disociative

Asocierea dintre tulburările de somatizare în general şi diverse simptome disociative este destul de frecventă, fapt ce a determinat abordarea lor unitară în clasificările anterioare, ca de exemplu, „nevroza isterică" din DSM-III. Cercetări recente au arătat că aceste asocieri au în comun un istoric de abuz sexual. În alte situaţii, au fost remarcate simptome mai

bizare, cum ar fi ciupirea repetată şi intensă a pielii sau smulgerea fir cu fir a părului, acestea fiind de fapt mecanisme prin care bolnavul se protejează în faţa fenomenului de disociere.

29.2.10. Tulburările delirante

În unele cazuri de schizofrenie, manifestări de automutilare sau de suicid prin mijloace indirecte şi dureroase au adus în discuţie prezenţa fenomenului de analgezie psihogenă sau pervertirea durerii. De asemenea, existenţa unor fenomene psihoproductive de tipul halucinaţiilor cenestopate, au determinat bolnavi schizofreni sau parafrenici să acuze senzaţii dureroase cu o descriere foarte bizară, cum ar fi ruperea unor organe interne sau introducerea unui fier încins de la gât şi până la organele sexuale. În depresiile psihotice, convingerea delirantă a existenţei unor boli incurabile sau a suferinţei eterne imprimă bolnavului tot cortegiul simptomatic, inclusiv dureri sfâşietoare şi senzaţia de putrezire a organelor interne.

29.2.11. Tulburările de personalitate

Un semn patognomonic al sindromului psihopatic îl reprezintă hipoestezia dureroasă prin creşterea semnificativă a pragului senzorial. Acest aspect permite epuizarea unor episoade de incontinenţă instinctiv-emoţională prin intermediul unor acte de automutilare (tăieri superficiale cu lama sau cuţitul pe braţe, abdomen sau torace). Pe de altă parte, în contextul deformării simţului etico-moral, al dorinţei de epatare şi de a fi considerate nonconformiste, aceste persoane recurg la proceduri dureroase prin care îşi creează însemne particulare, cum ar fi tatuajele şi diverse forme de „piercing". În cazuri de tulburare de persosnalitate antisocială aflate în situaţii de obţinere a unor beneficii sau de evitare a unor consecinţe legale, se poate recurge la acte de provocare a unor leziuni interne, adesea foarte dureroase, putând fi atribuite simptomelor de *malingering*. Sunt cunoscute în acest sens actele discomportamentale ale unor deţinuţi care, pentru a se sustrage procedurii penale, înghit diverse obiecte, inclusiv lame de ras. În tulburările de personalitate borderline apare acelaşi fenomen de automutilare, dar nu pentru a adopta rolul de bolnav, ci pentru a obţine o descărcare psihologică în momente de tensiune. Personalităţile narcisiste şi histrionice apelează la amplificarea unor simptome legate de diferite boli fizice, inclusiv durerea, pentru a atrage atenţia, atât din partea familiei, cât şi a cadrelor medicale.

29.3. Managementul durerii

Abordarea din punct de vedere evaluativ şi terapeutic a durerii se realizează în primul rând cu referire la caracterul acut sau cronic al durerii. Astfel, în cazul *durerii acute*, se poate spune că obiectivul prioritar în abordare este îndepărtarea durerii.

Deşi gama medicaţiei analgezice este destul de largă, se remarcă totuşi faptul că 32% din pacienţii trataţi pentru diferite forme de durere acută continuă să experienteze o suferinţă destul de severă (Marks şi Sachar, 1973). Acest aspect se datorează şi faptului că există o reţinere din partea medicilor de a prescrie în special analgezice opioide de teama fenomenului adictiv. De aceea, se poate accentua rolul psihiatrului în asistenţa postoperatorie sau în alte situaţii de durere acută. Psihiatrul poate interveni prin metode psihoterapeutice specifice

cognitiv-comportamentale, ca relaxarea, imageria, biofeedback-ul sau educarea durerii. Asociaţia Internaţională de Studiu al Durerii a trasat în cadrul unui ghid de orientare intervenţională în durerea acută o serie de indicatori de acţiune:

1. În durerea acută, obiectivul primordial este îndepărtarea durerii.
2. Deşi medicaţia analgezică este considerată a fi cea mai eficientă în tratarea durerii acute, se iau în considerare şi intervenţiile psihoterapeutice.
3. Este necesară o evaluare repetată a eficacităţii modalităţilor terapeutice utilizate.
4. Necesitatea întregirii schemei de intervenţie terapeutică în durerea acută se reflectă în adresabilitatea crescută a acestor pacienţi către medicul psihiatru pentru apariţia unor stări de anxietate, depresie sau alte probleme de natură psihică.
5. În situaţia în care durerea acută este însoţită de alte tulburări mintale, îndepărtarea durerii poate conduce la o ameliorare în general a condiţiei psihice.
6. Trebuie acordată o atenţie deosebită şi situaţiilor particulare care pot apărea în managementul durerii acute, ca de exemplu, pacienţii cu cancer ce pot dezvolta o ideaţie suicidară.
7. Un tratament bine condus cu analgezice opioide poate reprezenta o metodă eficientă de terapie a durerii acute, cu risc minim de abuz sau dependenţă (The Acute Pain Management Guideline Panel, 1992).

În cazul *durerii cronice*, interesul terapeutic se focalizează în sfera funcţionalităţii, fără a mai fi primordială îndepărtarea durerii. În esenţă, pacientul cu durere cronică trebuie să înveţe să deţină un control asupra vieţii sale, dincolo de influenţa pe care o poate avea durerea. Luând în considerare această linie principală de management a durerii cronice, va rezulta în mod clar beneficiul utilizării metodelor psihoterapeutice, care pot influenţa întreaga activitate şi personalitate a pacientului şi nu numai sindromul dureros. Există numeroase studii care demonstrează chiar faptul că factorii psihosociali sunt mai importanţi decât variabilele organice în determinarea recuperării sau a predictibilităţii transformării unei dureri acute în durere cronică. Din păcate, adresabilitatea către psihiatrie este restricţionată de falsa idee că durerea resimţită nu este considerată de ceilalţi ca fiind „reală". De asemenea, pacientul poate interpreta trimiterea la un medic psihiatru ca fiind urmarea epuizării tuturor celorlalte posibilităţi de tratament farmacologic indicat de medicul curant. Aici se adaugă de multe ori şi modalitatea de considerare de către ceilalalţi medici a faptului că numai durerea fără o bază organică demonstrabilă reprezintă apanajul psihiatriei. Un alt obstacol este reprezentat şi de teama pacienţilor cu dureri cronice că acestea ascund boli severe şi astfel activitatea fizică recomandată de psihiatru este considerată ca fiind nocivă pentru condiţia generală medicală.

Durerea cronică, precum şi cea acută, beneficiază de o serie de indicatori de management, recomandaţi de Asociaţia Internaţională de Studiu al Durerii:

1. În durerea cronică, obiectivul primordial este orientat mai mult spre ameliorarea funcţionalităţii decât spre îndepărtarea durerii.
2. Se explică pacientului cu durere cronică faptul că o eventuală solicitare de colaborare a medicului psihiatru nu trebuie să fie interpretată ca nefiind credibile acuzele sale dureroase.
3. În determinarea planului terapeutic trebuie ţinut cont în egală măsură de rolul factorilor psihosociali şi de condiţia medicală generală în debutul şi evoluţia durerii.
4. Trebuie luată în considerare şi frecvenţa destul de mare a comorbidităţii durerii cu alte tulburări mintale. Durerea poate fi un simptom al acestor tulburări psihice, poate conduce la o tulburare psihică sau poate coexista cu acestea.

5. Medicul trebuie să realizeze faptul că un management eficient al durerii cronice depinde în mare măsură de dorinţa şi abilitatea pacienţilor de a învăţa şi practica strategii care îi ajută să trăiască cu durerea resimţită în mod cronic.
6. Medicul trebuie să adopte o atitudine suportivă, deoarece pacienţii cu durere cronică se simt frustraţi sau pot deveni furioşi datorită multor aspecte, inclusiv interacţiunii cu sistemul de asigurări medicale sau alte sisteme legislative.
7. În situaţiile de dureri cronice este de preferat să se evite administrarea extinsă a analgezicelor opioide şi a benzodiazepinelor, care pot înrăutăţi problemele de viaţă ale pacientului.

Este evident faptul că rolul psihiatriei în abordarea durerii se regăseşte şi în orientarea diferită a liniilor de management al durerii, acute sau cronice. Opţiunile terapeutice trebuie cântărite în special în funcţie de caracteristicile individuale, luându-se în considerare atât eventuale comorbidităţi, cât şi rolul factorilor psihosociali.

Managementul farmacologic se stabileşte în modalităţi diferite, în funcţie de aceste caracteristici, şi se continuă, de asemenea în mod diferenţiat, cu tehnici psihoterapeutice. În afară de recomandarea de a se adapta individual fiecare schemă chimio-terapeutică şi de a se lua în considerare şi factorii psihosociali în constituirea ei, se mai pot remarca unele aspecte care pot justifica intervenţia de opinie a psihiatrului.

Analgezicele opioide şi medicamentele antiinflamatorii nonsteroidice reprezintă medicaţia de elecţie în combaterea durerii. Modul în care acestea se dozează şi se continuă tratamentul reprezintă decizii ale specialistului, care ţine cont atât de intensitatea durerii, cât şi de specificul condiţiei medicale, ca de exemplu stadiul postoperator, cancer sau alte boli cronice. Trebuie reamintită însă indicaţia ghidului de orientare terapeutică, în care se recomandă prescrierea medicaţiei opioide cu mai puţine rezerve în durerile intense acute, în timp ce pentru durerile cronice se recomandă încercarea mai întâi a tuturor celorlalte posibilităţi terapeutice sau măcar combinarea lor. Desigur că la baza acestor recomandări s-au pus în balanţă cele două aspecte sau, mai bine spus, riscuri care pot apărea în cursul tratamentului durerii. Primul este riscul de apariţie a abuzului sau a fenomenului de dependenţă şi toleranţă la medicaţia opioidă. Aceste situaţii potenţiale trebuie bine cunoscute ca simptomatologie şi rapid diagnosticate, iar în cazul apariţiei trebuie solicitată colaborarea psihiatrului. Există însă multiple posibilităţi de diferenţiere şi adaptare a medicaţiei opioide în funcţie de situaţia clinică, doză, preparat sau cale de administrare, care pot reduce acest risc şi îl pot face comparabil cu celălalt risc, cel al tratării insuficiente a durerii. Astfel, persistenţa acesteia, de multe ori în jurul pragului de suportabilitate, poate conduce la probleme psihice şi organice, de multe ori mai grave şi de mai lungă durată decât dependenţa. Nu se exclude nici riscul suicidar.

Un alt aspect discutabil al terapiei cu analgezice opioide este modalitatea de aplicare a schemei de tratament. Aceasta poate fi fixă, stabilită de la început de către medic, sau poate fi variabilă, adaptată după necesitatea exprimată a pacientului, care decide să i se aplice tratamentul la primele semne ale durerii sau, dimpotrivă, amână medicaţia până la limitele suportabilităţii durerii. Dacă se analizează cele două situaţii, se poate spune că cea de-a doua situaţie se adaptează mai bine la individualitatea pacientului şi respectă în acelaşi timp principiile etice ale competenţei şi consimţământului informat. Cu toate acestea, trebuie să se ţină cont şi de faptul că pacientul care este nevoit să-şi adapteze singur în permanenţă schema de tratament se concentrează prea mult asupra durerii. Acest aspect este în opoziţie cu încercarea de minimalizare a impactului mintal exercitat de durere, care se regăseşte în majoritatea schemelor de management al durerii.

Chimioterapia durerii conţine şi opţiunea terapiei cu antidepresive. În ultimii 30 de ani au fost consemnate suficiente date care argumentează eficienţa medicaţiei antidepresive asupra simptomatologiei algopatice independent de efectul timoanaleptic. Obiectivarea ameliorării acuzelor dureroase care apar frecvent în cadrul unui sindrom depresiv este realizată prin aplicarea scalei Hamilton pentru depresie (HAMD), care în itemurile 4, 5, 6, 12, 13, 16 reflectă manifestările psihocomportamentale ale simptomatologiei algopatice (tulburări hipno-vegetative, simptome gastrointestinale şi somatice generale, scădere ponderală). Aplicarea scalei Hamilton în dinamica observaţiei clinice, în ziua 0-7-14-21 permite constatarea ameliorării la a doua examinare a simptomatologiei dureroase, în timp ce ameliorarea simptomatologiei depresive se face mai lent, fiind evidentă la ultimele examinări. Aceste rezultate susţin corelaţia clinică depresie-durere, subliniind complexitatea sindromului algopatic în dimensiunile sale somatice şi psihice.

Se poate spune că, în general, antidepresivele sunt eficiente într-o gamă largă de condiţii patologice care generează durere. Conform ultimelor studii, antidepresivele triciclice pot reprezenta linia terapeutică de elecţie pentru durerea legată de neuropatii, inclusiv nevralgia postherpetică şi neuropatia diabetică. Pe lângă intervenţia directă în mecanismul fiziopatologic al durerii sau stimularea secreţiei de endorfină, unele antidepresive reprezintă şi avantajul unui efect sedativ (Amitriptilina), fiind astfel o alternativă preferabilă la benzodiazepine.

În scopul obţinerii unui efect analgezic, antidepresivele triciclice se administrează în doze mai mici decât cele necesare acţiunii antidepresive. De fapt, se începe administrarea unei doze de 25 mg de antidepresiv triciclic, cu 1-2 ore înainte de ora de culcare. Doza poate fi crescută cu 10-25 mg la fiecare două sau trei zile, până la obţinerea efectului de sedare pe parcursul zilei, adică 100-200 mg/zi.

Utilizarea benzodiazepinelor în tratamentul durerii rămâne o problemă controversată. Acestea sunt în general utilizate pentru efectul lor sedativ, motiv pentru care se recomandă alternativa antidepresivelor triciclice. Mai mult, studii recente arată faptul că benzodiazepinele, datorită efectului GABA-ergic, pot duce de fapt la exacerbarea durerii. Singura indicaţie care ar putea fi luată în considerare este durerea însoţită de anxietate, dar şi în acest caz, buspironele pot fi considerate ca o alternativă la benzodiazepine.

Alături de antidepresive se remarcă şi alte medicamente psihotrope al căror efect se concretizează şi în ameliorarea durerii. O serie de neuroleptice, inclusiv haloperidolul şi clorpromazina, şi-au demonstrat eficienţa analgezică în special în durerile neuropatice. De asemenea, anticonvulsivantele ca fenitoina, carbamazepina sau valproatul de sodiu s-au dovedit eficiente în durerile datorate sindroamelor de nerv periferic. Carbamazepina se remarcă în mod special în tratamentul nevralgiei de trigemen, iar valproatul de sodiu, în tratamentul profilactic al durerii migrenoase.

Pe lângă opţiunile destul de diversificate ale managementului farmacologic al durerii, modalităţile psihoterapeutice sunt considerate tot mai mult ca o parte importantă a terapiei durerii. Mai multe tipuri de psihoterapie s-au dovedit a fi benefice în combaterea durerii, inclusiv forme de terapie individuală, de grup sau familială. Cele mai utilizate metode se încadrează în două mari categorii, *operarea condiţionată* şi *terapia cognitiv-comportamentală*.

Prima metodă se bazează pe conceptul conform căruia un anumit comportament operaţional sau învăţat se dezvoltă ca răspuns la anumite situaţii de mediu înconjurător. Datorită faptului că răspunsul anticipativ la durere este căutarea medicaţiei şi eschivarea de la activitatea şi îndatoririle de zi cu zi, scopul condiţionării operante este cel de a reinstaura un comportament pozitiv şi a diminua comportamentul distructiv, care conduce de fapt la menţinerea durerii.

Terapia cognitiv-comportamentală implică identificarea şi corectarea atitudinilor, convingerilor şi expectaţiilor distorsionate de durere. Scopul acestei terapii este, în primul rând, de a conştientiza pacientul de factorii care pot exacerba sau diminua durerea şi apoi de adaptare a comportamentului. Pot fi folosite mai multe tehnici, printre care biofeedback-ul şi tehnicile de relaxare, în special relaxarea musculară progresivă a lui Jacobson.

Într-o perspectivă de viitor, în abordarea oricărui fenomen patologic, aşa cum este şi durerea, trebuie luat în considerare şi un alt aspect care se conturează dincolo de sfera medicală propriu-zisă, şi anume cel al ***calităţii vieţii*** bolnavului. Orice disciplină a medicinei trebuie să înglobeze acest nou concept în care se reflectă atât factorii obiectivi sociali, cât şi cei subiectivi ai experienţei personale trăite. Aplicarea simultană a unui model sociologic, psihologic, medical, economic şi de promovare a sănătăţii fizice, în timp ce experienţa personală a individului este satisfăcătoare în termeni subiectivi, reprezintă obiectivul de aplicare a conceptului de calitate a vieţii. Deşi instrumentele de cuantificare sunt numeroase şi diferenţiate, aspectul calităţii vieţii pacientului trebuie luat în considerare în elaborarea oricărui plan de management clinic. Astfel, încurajarea unui comportament de alegere de exemplu, pe lângă aspectul etic pozitiv, reprezintă un factor individual de satisfacţie, care poate influenţa în mod benefic rezultatele terapiei propriu-zise. Calitatea vieţii, deşi este greu de descris în termeni obiectivi, rămâne totuşi un concept sensibilizator şi care indică un curent de gândire şi o viziune dinamică.

Atât durerea acută, cât şi durerea cronică reprezintă probleme majore de sănătate. Deşi există metode efective de terapie a durerii pentru majoritatea cazurilor întâlnite în practica medicală, utilizarea lor în mod incomplet sau neadecvat conduce la necesitatea implementării unor strategii de management cu contribuţie interdisciplinară. De aceea, considerarea factorului psihologic şi a aspectelor psihopatologice ca dimensiuni ale durerii, dar şi ca obiectiv în terapie, reprezintă un pas important într-o strategie modernă de management al durerii.

Bibliografie

1. Arseni, C., Oprescu, I. – *Durerea, fiziopatologie clinică şi terapeutică*, Editura Academiei, Bucureşti, 1967.
2. Blumer, D., Heilbronn, M. – „Chronic pain as variant of depressive disease. The pain-prone disorder", *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1982, 170, pp. 381-406.
3. Bromm, B., Meier, W., Scharein, E. – *Imipramine reduces experimental pain*, 1986, 25 (2), pp. 245-257.
4. Callies, A.L., Popkin, M.K. – „Antidepressant treatment of medical-surigical inpatients by non-psychiatric pshysicians", *Arch. Gen of Psychiatry*, 1987, 44 (2), pp. 157-160.
5. Chiriţă, Roxana – *Elemente de psihiatrie clinică şi etică psihiatrică*, Fund. „Andrei Şaguna", Constanţa, 1999.
6. Chiriţă, V., Chiriţă, Roxana, Cosmovici, N., Mungiu, O.C., Pirozynski, T. – „Semnificaţii clinico-psihologice şi terapeutice în relaţia depresie-durere", *Rev. Med. Chir. Iaşi*, 1993, 97 (2), pp. 257-260.
7. Chiriţă, V., Papari, A., Chiriţă, Roxana, Cosmovici, N. – *Terapie medicamentoasă şi recuperare în psihiatrie*, Fund. „Andrei Şaguna", Constanţa, 1997.
8. Cookson, I., Crammer, I., Heine, B. – *The Use of Drugs in Psychiatry*, Gaskell, London, 1993.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 30

DUREREA ÎN STOMATOLOGIE

Adam A. Maxim

„Durerea face parte din experienţa noastră zilnică ; ea ne urmăreşte ca o umbră."

(O. Grivu)

30.1. Introducere

Durerea (definită printr-o multitudine de faţete, cum ar fi : „mecanism protector al organismului, generator de anxietate, experienţă personală senzorială şi emotivă neplăcută" etc.) reprezintă, prin complexitatea sa etiopatogenică şi clinică, motivaţia unui dualism atitudinal comportamental al pacientului întâlnit frecvent în practica stomatologică :

- pe de o parte solicitarea consultaţiei şi tratamentului de specialitate în urgenţă (mai ales) ;
- pe de altă parte, evitarea prezentării la stomatolog.

Durerea reprezintă de altfel un „model cerebral" rezultat dintr-o suprasumaţie de stimuli de natură variată, mediaţi prin sisteme complexe specifice şi nespecifice spre structurile cerebrale anatomice şi integrative a căror activitate normală este astfel perturbată (5).

Dată fiind reprezentativitatea componentei subiective a durerii, implicit a durerii oro-maxilo-faciale, exprimarea diferenţiată a durerii (somatică, neurogenă, psihogenă) se realizează în termeni preponderent subiectivi, cu un coeficient real de dificultate, ceea ce relevă semnificaţia majoră a elementelor de anamneză şi ancheta funcţională sub aspect diagnostic, prognostic clinic şi terapeutic în acest domeniu.

30.2. Incidenţa afecţiunilor algogene în stomatologie

Dat fiind dualismul atitudinal-comportamental menţionat anterior, se poate lua în considerare cel mult o estimare epidemiologică relativă a fenomenului dureros în practica stomatologică.

Sugestivă şi mai actuală în acest sens pare a fi încercarea de evaluare epidemiologică a lui Stanley L. Wiener (1998), care (prin aproximarea incidenţei la 100.000) diferenţiază (51) :

- afecţiuni algogene frecvente (> 100)
- afecţiuni algogene relativ frecvente (> 5-100)
- afecţiuni algogene rare (> 0-5)

Afecţiuni frecvente	Afecţiuni relativ frecvente	Afecţiuni rare
Pulpita acută Abcesul periapical Durerea după chirurgia endodontică Protezare cu supraînălţare Eroziuni gingivale şi leziuni dentare legate de periajul dentar Sinuzita maxilară acută Gingivo-stomatita herpetică primară Ulceraţii traumatice Ulceraţii prin arsuri Stomatita aftoasă Stomatita alergică postmedicamentoasă Reacţia orală la citotoxice Leziuni orale în context SIDA: candidoză herpex simplex afecţiuni periodontale şi GUNA leucoplazia păroasă Leziuni orale diabetice *Glosite şi glosodinii*: Candidoza GUNA Glosita virală cu virus Herpex simplex şi ulceraţii Muşcături şi arsuri ale limbii Ulceraţii aftoase *Cheilite şi durerea la nivelul buzelor*: Terapia cu isotretinoin Cheilita actinică Virusul Herpex simplex Impetigo Cheilita angulară datorată speciilor de *Candida* şi *Staphylococcus aureus*	Pericoronarita Alveolita postextracţională uscată GUNA False dureri dentare: Nevralgia de trigemen Nevralgia de ganglion sfenopalatin Sindromul Stevens-Johnson Necroliza epidermică toxică Ulceraţiile herpes-zoster Ulceraţiile cu virus Epstein-Barr Boala mână-picior-gură Herpangina Stomatita gonococică Stomatita iritativă Reacţia postmedicamentoasă orală lichenoidă SIDA şi leziunile orale: Virusul citomegalic Aftele idiopatice cu răspuns la prednison Herpes-zoster Stomatita necrotizantă acută Sarcomul Kaposi Limfoamele Leziuni orale uremice *Glosite şi glosodinii*: Glosita stafilococică Pseudomonas (ectima gangrenosum) Glosita bacteriană cu gram negativi Sindromul Stevens-Johnson Necroliza epidermică toxică Glosita cu *Chlamidia trachomatis* Ulceraţia cu citomegalovirus Sifilis (primar, secundar) Alergia de contact Glosita alergică Ulcerele cu virus Coxsackie sau enterovirus *Cheilite şi durerea la nivelul buzelor*: Cheilita alergică	False afecţiuni dentare: Infarctul acut de miocard Sindromul Ernest Reacţia postmedicamentoasă orală pemfigus-like Reacţia postmedicamentoasă orală lupus-like Leucemia acută şi leziunile orale: Gingivita Candidoza Afecţiunile dentare (pulpita) Ectima gangrenosum GUNA şi afecţiunile periodontale Virusul Herpes simplex Virusul varicelo-zosterian Leziunile ulcero-necrotice idiopatice *Glosite şi glosodinii*: Glosita şi ulceraţia gonococică Glosita *tricomoniazică* Tularemia Durerea ATM: guta şi pseudoguta Durerea ATM: boala Lyme Fractura pe os patologic la nivelul mandibulei datorata tumorilor sau osteomielitei Durerea iradiată de la un anevrism disecant Iodismul (oreionul iodat) Nevralgia de trigemen din scleroza multiplă

Scanned with OKEN Scanner

Afecţiuni frecvente	Afecţiuni relativ frecvente	Afecţiuni rare
Eroziunile labiale datorate frigului şi umezelii	Cheilita factitia Sindromul Stevens-Johnsons Necroliza epidermică toxică	
Fracturi posttraumatice ale mandibulei, ale masivului facial şi ale complexului zigomatic Sinuzita maxilară supurativă	Disfuncţia/durerea de ATM (disfuncţia/durerea miofascială) Barotrauma sinusului maxilar Zona Zoster (ramurile maxilare şi mandibulare ale nervului V)	
Parotidita virală Parotidita supurativă Litiaza salivară	Durerea iradiată şi infarctul miocardic sau insuficienţa coronariană Parotidita supurativă Infecţia spaţiului laterofaringian Infecţia spaţiului masticator Nevralgia idiopatică de trigemen Nevralgia de trigemen consecutivă compresiei microvasculare	

Autorul omite totuşi cea mai frecventă afecţiune algogenă din teritoriul sistemului stomatognat, *caria dentară simplă*, care, *în pofida caracterului mai inofensiv al durerii, generează profunde implicaţii locale, loco-regionale, psiho-somatice şi psihosociale*.

30.3. Elemente psiho-fiziopatologice ale durerii

Datorită mecanismelor modulatoare anatomo-fiziologice sau socio-psihologice, durerea nu poate fi concepută doar ca o senzaţie, ci ca un fenomen complex aparţinând atât condiţiei de normalitate, cât mai ales condiţiei patologice, cu multiple implicaţii anatomo-fiziologice, psiho-intelectuale, psiho-afective şi psiho-sociologice (30, 36), atestând astfel ceea ce afirma cândva L. Rubinstein: „între organizarea psihică şi condiţiile lumii exterioare se stabileşte principiul unei interacţiuni ascendente".

Semnalând impactul unui potenţial obstacol, durerea anticipează o atitudine defensivă. În derularea fenomenului dureros, ca „semnal de avertizare a organismului", se individualizează trei registre reprezentative (12):

- percepţia senzorială şi/sau somatică (specifică)
- starea afectiv-emoţională
- reacţia anatomo-visceralo-vegetativă şi musculară.

Din multitudinea ipotezelor privind mecanismul experienţei dureroase, considerăm ca fiind mai pertinentă pentru teritoriul stomatognat teoria porţii de control (emisă de Melzack şi Wall în 1965), care susţine ideea convergenţei dintre informaţia nociceptivă şi cea nenociceptivă, plasând locul interacţiunii convergente a axonilor mici şi mari la nivelul

segmentului spinal sau în sistemul trigeminal. În acest sens, autorii individualizează trei componente implicate în experienţa dureroasă (7, 22):

- componenta senzori-discriminativă – *determinantă* în informaţia perceptivă primită de individ
- componenta *rezultantă* afectiv-emoţională (subiectivă)
- componenta *cognitiv-evaluativă*, inserată în experienţele anterioare şi aşteptări.

Variabilele psihologice, după cum precizează P. Milgroon, vor avea un rol cu totul deosebit, marcând diferenţiat reacţia la durere.

30.4. Relaţia Durere – Detresă – Frică – Anxietate. Structuri psiho-emoţionale şi de personalitate în stomatologie

Durerea este condiţionată de prezenţa stimulilor algogeni cu impact: somatic, neurogen, psihogen sau mixt, care semnalizează o afectare tisulară curentă, sau iminentă, sau un tipar de răspunsuri atitudinal-comportamentale modulate de componenta afectiv-emoţională individuală (34, 37, 38), ceea ce îndreptăţeşte afirmaţia lui R. Leriche, chiar şi atunci sau mai ales când vorbim despre durere, că „fiecare bolnav îşi are adevărul lui".

Sub aspect atitudinal-comportamental, după cum precizează P. Milgroon, fenomenul dureros se reflectă printr-o ipostază plurifactorială: pe de o parte, *durerea* declanşează *detresă* somatopsihică (la nivel diencefalic, cu activarea substanţei reticulate), care generează reacţia emoţională de *frică*; pe de altă parte, frica favorizează eliberarea şi activarea de *endorfine* din glanda pituitară, rezultând un *efect analgezic temporar*; se realizează de fapt un „control inhibitor de poartă", control în care, după cum menţionează I. Hăulică, O.C. Mungiu şi G.D. Ionescu, se implică cu rol determinant nu numai beta-endorfina şi dinorfinele, ci şi enkefalinele (36). Prin continuarea acţiunii agentului stresor se eliberează *naloxonul*, care antagonizează efectul analgezic anterior, durerea intensificându-se din nou. Aceasta explică dispariţia subită a durerii dentare în sala de aşteptare ca urmare a fricii exacerbate de aşteptare (fenomenul „angor temporis"), asociată eventual cu unele comentarii inoportune în acest cadru şi cu reapariţia durerii când frica a dispărut. „Analgezia de stres" apare în cadrul de referinţă menţionat ca „fenomen de apărare adaptativă contra agresiunii nociceptive" (36).

Referindu-se la particularizarea psiho-fizio-patologică în domeniul stomatologic, Billes şi Faneslow (1980) sugerează implicarea algogenă a tensiunii musculare generate de *anxietate*. De fapt, „agonia" unei şedinţe traumatizante la stomatolog se poate datora în mai mare măsură fricii decât durerii.

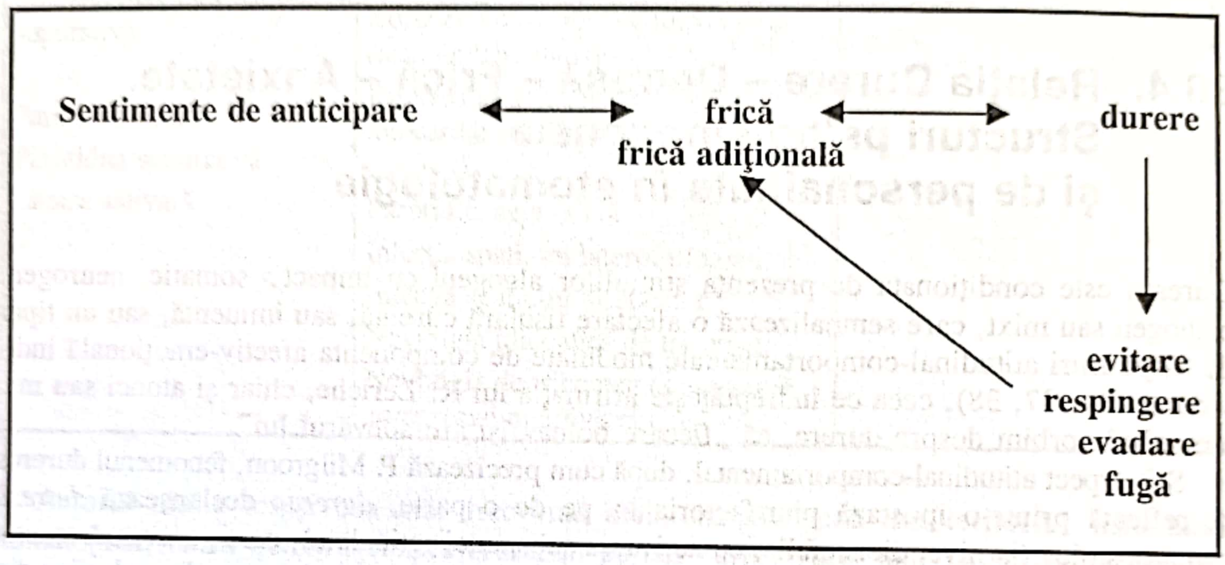
Datorită aşteptării îndelungate la stomatolog, pacientul adult, dar mai ales pacientul copil, îşi focalizează atenţia pe stimuli ai fricii, etichetând eronat detresa (somato-psihică şi psiho-somatică), incapacitându-se în consecinţă cu lupta sa cu experienţa dureroasă.

Relaţia durere – detresă – frică – anxietate este particularizată în accepţiunea lui Milgroon, Wright, citaţi de Maxim *et al.* (30, 34, 52), de:

- structura psiho-emoţională a bolnavului (anxiosul are un prag al durerii mai scăzut)
- structura sa de personalitate (cu sau fără inflexiuni represive)
- tipologia constituţională etnică, antropologică, regională
- statusul neurovegetativ, umoral şi endocrin
- factorii socio-educaţionali, culturali (imprimă un caracter personal durerii).

Scanned with OKEN Scanner

În fapt, întreaga activare automatică, implicit a reacţiei de frică, generează praguri scăzute ale durerii şi o toleranţă mai mică la durere. Pragul dureros, ca prag de toleranţă la durere, este *marcat de anticiparea tratamentului stomatologic propriu-zis* de către pacient, mai ales la pacientul dominat de *experienţe anterioare directe sau indirecte negative prelungite* (răspunsuri emoţionale condiţionate – REC), cu incapacitatea de control situaţional, ceea ce generează o *frică adiţională* care agravează *experienţa dureroasă*. Durerea la rândul ei amplifică frica adiţională şi determină *atitudinea de evitare*, respingere sau fugă în faţa tratamentului stomatologic, atitudine care la rândul ei exacerbează frica adiţională (34).



Se realizează astfel o configuraţie a răspunsurilor emoţionale condiţionate (REC) prin implicarea stimulilor generalizaţi. Intervin ca factori de întreţinere şi agravanţi:
- starea de teamă generală
- etapa de vârstă a pacientului
- dezvoltarea memoriei şi imaginaţiei, care adaugă senzaţiei dureroase o multitudine de reprezentări, imagini şi amintiri generatoare de nelinişte (30)
- absenţa controlului tratamentului stomatologic de către pacient
- surse informaţionale
- „angor temporis" etc. (52).

În consecinţă, intervenţia factorului psiho-emoţional asupra sensibilităţii algice se manifestă prin:
- amplificare sau adaos psihic (frică)
- fixare psihică (durere reziduală) (5, 30, 52).

30.5. Particularizarea durerii în stomatologia pediatrică

Ca reprezentare, mai ales pentru micul pacient, durerea simbolizează un atac, o leziune, o ameninţare (7, 22).

Sub aspect semiologic, durerea ca transformare a unei excitaţii în senzaţie alături de componenta afectivă implică şi un element perceptiv de conştiinţă, care evoluează în concordanţă cu etapa de vârstă şi stadiul de dezvoltare generală psiho-somatică a individului (7, 30, 52).

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, sugarul simte durerea dar nu o percepe, afecţiunea existând ca o reacţie organică (starea de suferinţă fiind ilustrată prin strigăte, plâns, reacţii, mimică), elementul psihologic perceptiv fiind încă absent.

Evoluţia spre maturitate, proces complex care sumează modificări psiho-mentale şi somatice, adaugă senzaţiei dureroase componenta perceptivă. Pe măsură ce copilul „se trezeşte", durerea se organizează şi se obiectivează prin dezvoltarea sistemului II de semnalizare – vorbirea (ca semn al maturării corticale, după cum precizează Monnod), dând copilului „conştiinţa lui însuşi" (Preyier).

Dezvoltarea memoriei şi imaginaţiei adaugă senzaţiei dureroase o multitudine de reprezentări, imagini şi amintiri generatoare de nelinişte, durerea căpătând tot mai mult un caracter personal, accentuat sub efectul modulator sau demodulator al educaţiei (7, 22, 30, 52).

Iată de ce expresia durerii se diferenţiază de la copil la copil. Totuşi în expresia durerii dentare (durere odontogenică) (37, 38) regăsim aspecte comune tuturor copiilor: lacrimi, transpiraţie, tremurături, dar mai ales reacţii specifice ale muşchilor oro-faciali, pe care Debesse le grupează în două tipologii caracteristice:

- expresia înălţării feţei prin contracţia muşchilor frontali şi sprâncenari;
- o anumită expresie a feţei determinată de contracţia muşchilor mirtiformi şi triunghiulari ai buzelor.

Dar nu numai expresia fizică a durerii variază de la copil la copil, după cum precizează Foreman, Christensen, Grivu, ci şi intensitatea ei în cadrul aceloraşi procese patologice, datorită faptului că diferenţele individuale sunt condiţionate de tipologia volitivă şi caracterială a copilului (în plină perioadă formativă), cât şi întreaga gamă de particularităţi psiho-somatice ale etapei de vârstă a copilului.

Această complexitate plurifactorială motivează particularizarea psiho-emoţională a sensibilităţii algice odontogenice a copilului, ilustrată printr-o accentuare (comparativ cu adultul) a:

- amplificării psihice a durerii (pragul de excitaţie la copil fiind mai coborât decât la adult);
- fixării psihice a durerii – durere reziduală (un rol important avându-l în acest sens experienţele dureroase anterioare directe sau indirecte ale copilului, REC, cu sau fără legături cu durerea odontogenică actuală a acestuia, cât şi reacţia de frică a mamei, care alimentează şi amplifică reacţia de frică a copilului).

Aşadar, durerea în genere şi îndeosebi în stomatologia pediatrică, departe de a avea valenţe protective, este legată printre altele de sentimentul fricii şi al respingerii (30). Spre deosebire de adult şi mai ales în circumstanţe stomatologice, copilul nu disimulează starea sa psiho-emoţională reală, element de o semnificaţie pragmatică deosebită în controlul durerii în asistenţa medicală stomatologică a copilului.

30.6. Criterii de clasificare a durerii şi tipuri de durere la nivelul sistemului stomatognat

Deoarece nici una din încercările de clasificare a durerii în domeniul sistemului stomatognat nu ilustrează întreaga variabilitate clinică a acestui fenomen complex, opiniem pentru o clasificare eclectică, fără a încuraja, după cum ar spune Rigolet, deruta practicianului prin „supoziţii rătăcite":

Scanned with OKEN Scanner

Criterii de clasificare	Tipuri de durere
1. Caracteristici anatomo-fiziologice	• dureri cu suport real : – dureri somatice – superficiale – profunde – dureri viscerale – dureri neurogene • dureri psihogene (24) : – somatoforme – cenestopatii – durere morală • sindroame dureroase mixte : – cefalee – durere facială
2. Caracteristici evolutive	• dureri acute • dureri subacute • dureri cronice
3. Localizare (12)	• durere locală • durere proiectată • durere iradiată (transmisă, transferată, translatată, reflectată) • durere simulată
4. Subiectivitate individuală (24)	• dureri superficiale • dureri profunde

30.7. Criterii de evaluare a durerii în teritoriul sistemului stomatognat

După M. Pañarrocha (1993), citat de A. Rotaru, se recomandă a se evalua :

- forma durerii : acută, cronică
- forma de exprimare, caracterul durerii : disconfort, jena dureroasă, durere lancinantă, pulsatilă, usturime, tensiune locală, arsură, junghi dureros
- vârsta
- localizarea şi proiecţia durerii
- intensitatea durerii : uşoară, moderată, graduată, intensă, severă
- durata durerii : secunde, minute, ore, zile, nopţi sau mai mult
- frecvenţa durerii : sporadică, intermitentă, continuă
- orar temporar : nocturnă, diurnă, oricând
- reacţia durerii la elementele algogene şi analgezice
- factori de declanşare, întreţinere, exacerbare
- pragul de stimulare.

Se vor mai lua în considerare:

- jena sau abstinența selectivă la alimentație (mai ales la copii), remanența durerii
- relația durerii cu tipologia psiho-somatică și starea clinică generală a subiectului
- simptome simpatice asociate
- prezența variabilă a: anxietății în durerea acută și a depresiei și atitudinilor triste în durerea cronică (36)
- semne obiective – clinice și paraclinice – specifice afecțiunii stomatologice algogene sau afecțiunii generale cu simulare algogenă stomatologică.

30.8. Tipuri de durere la nivelul sistemului stomatognat. Elemente de diagnostic și prognostic

La recomandarea coordonatorului acestui tratat, a distinsului prof. dr. O.C. Mungiu, vom insista în cele ce urmează asupra prezentării analitice doar a tipurilor de durere mai frecvent întâlnite în asistența stomatologică curentă, tipuri de durere care, fără a exclude interferențele psihogene, se regăsesc în arealul durerii somatice sau viscerale. În acest context sunt ilustrate fațete reprezentative ale diagnosticului pozitiv și diferențial al afecțiunilor stomatologice curente prin prisma sensibilității algice dento-maxilo-faciale. Celelalte entități algice oro-maxilo-faciale care se regăsesc în domeniul de preocupări ale chirurgiei oro-maxilo--faciale și neurologiei vor fi doar amintite.

30.8.1. Tipuri de durere somatică și viscerală

Dată fiind complexitatea factorială algogenă oro-maxilo-facială, cât și larga variabilitate clinică a durerii în teritoriul sistemului stomatognat, considerăm ca fiind relevantă în individualizarea și localizarea tipurilor de durere în acest teritoriu parafrazarea autorilor Bonnet și Meunssier: „locul durerii somatice nu este neapărat sursa aferențelor cauzale".

30.8.1.1. Durerea somatică superficială (7, 12, 22)

- locală, cu delimitare precisă, cutanată facială sau gingivo-mucozală, neiradiantă, ușor decelabilă, apare la orice vârstă
- durere acută, brutală, violentă, lancinantă, arsură, declanșată prin contactul nemijlocit cu factorul cauzal, concordantă cu amploarea, durata și frecvența stimulului algogen, cedează la anestezia de contact sau prin infiltrație
- asocierea de excepție a trismusului sau reacțiilor reflexe în timpul masticației (12)
- semne clinice obiective oro-faciale cu relevanță etiologică și potențializare psihogenă (leziuni inflamatorii, posttraumatice, neoplazice, leziuni gingivale secundare erupțiilor dentare dificile, leziuni gingivale, papilare iatrogene etc.).

30.8.1.2. Durerea somatică profundă

Cu maximă prevalență, este reprezentativă pentru țesuturile de origine ecto-mezodermală (12), țesuturi definitorii și pentru elementele structurale ale odontomului, implicit pentru întreaga complexitate structurală a sistemului stomatognat.

Prin particularităţile sale de manifestare şi localizare, evolutive şi relaţionale, durerea somatică profundă oro-maxilo-facială creează reale dificultăţi de diagnostic etiopatogenic şi anatomo-clinic, ceea ce impune o anumită circumspecţie în evaluarea corectă a originii sale somatice: stomatologice propriu-zise sau simulate (7, 12, 22).

30.8.1.2.1. Durerea dento-pulpo-parodontală

Reprezintă cea mai frecventă durere din teritoriul sistemului stomatognat, cu o expresivitate bivalentă somato-viscerală, cu registre variabile în contextul unei largi patologii cariale, pulpare sau parodontale, durerea fiind însoţită de o largă paletă de semne obiective clinice, histopatologice şi radiologice specifice acestor entităţi, a căror coroborare se impune cu necesitate.

A. Durerea în caria simplă (durerea dentinară)

Este o durere provocată (de excitanţi chimici, termici şi mecanici), cu origine în receptorii neurali dentino-pulpari, localizată la nivelul dintelui afectat, concordantă cu durata de acţiune a excitantului care o declanşează, cu o exprimare variabilă (jenă şi disconfort la alimentaţie, sensibilitate dureroasă sau durere propriu-zisă) direct proporţională cu intensitatea excitantului algogen şi corelată cu profunzimea şi specificul anatomoclinic al procesului carios. Nu necesită administrarea de antialgice.

Particularizări:

Durerea în caria simplă a dinţilor temporari

Este slab exprimată şi incertă în caria evolutivă şi absentă în caria staţionară. În condiţia prezenţei unor carii multiple la acelaşi pacient, durerea se prefigurează sub forma unui „sindrom complex de jenă la alimentaţie" determinat de acumularea sensibilităţii la excitanţi a mai multor organe pulpare, ilustrat prin: nelinişte la apropierea şi în timpul meselor, repulsie selectivă la alimentaţie (în raport cu componenta alimentară algogenă), nervozitate în timpul somnului (10, 15, 18, 33, 50, 53).

Aspectele menţionate se motivează pe de o parte prin lipsa de relevanţă a elementelor anamnestice directe ale pacientului copil, determinată de particularităţile psiho-mentale şi intelectuale ale etapei de vârstă (18, 30, 52, 53), iar pe de altă parte intervin particularităţile structurale şi biologice ale dinţilor temporari şi îndeosebi instalarea precoce a involuţiei biologice a organului pulpar al acestora (10, 50, 53).

Durerea în caria simplă a dinţilor permanenţi tineri

Semnele subiective, implicit durerea sunt mai slab conturate şi imprecise, comparativ cu dintele permanent matur, cu o anumită graduare în raport cu etapa de vârstă crono-biologică şi evoluţia psihologică a copilului.

Durerea în caria galopantă (explozivă)

În pofida evoluţiei fudroaiante a acestei afecţiuni, durerea este atenuată sau chiar absentă, uneori ca urmare a reacţiilor pulpare la aceşti bolnavi, generată de depresia reacţiilor imunitare, care marchează de altfel un pronostic rezervat al bolnavului copil, adolescent sau adult, atât sub aspect stomatologic, clinic general, cât şi psihosocial (27, 30).

B. Durerea în distrofiile dentare

Este absentă sau prezentă inconstant, însă atenuată, datorită particularităţilor odontogenetice şi histopatologice la nivelul joncţiunii smalţ-dentină, organ pulpar, smalţ şi dentină, care definesc aceste afecţiuni, imprimându-le un pronostic rezervat (37).

Scanned with OKEN Scanner

C. *Hiperestezia dentinară*

În accepţiunea lui Tarbet *et al.* (1980), citaţi de O. Grivu, hiperestezia dentinară se individualizează ca o hipersensibilitate dureroasă a suprafeţei radiculare expuse fără lezarea ţesuturilor dure subiacente.

În mecanismul patogenic al acesteia se implică, pe de o parte: stimularea directă a terminaţiilor nervoase de la nivelul joncţiunii amelo-dentinare şi deplasarea rapidă a fluidului spre exteriorul sau interiorul tubulilor dentinari (Trowbrigdge şi Brannstrom *apud* Grivu); pe de altă parte intervine şi componenta pulpară preinflamatorie hiperemică, inflamatorie sau atrofică (Nadal şi Valdaura, 1987, citaţi de acelaşi autor).

Hiperestezia dentinară se manifestă sub formă de durere provocată (de excitanţi termici, chimici, mecanici), de scurtă durată, cu caracter dentinar sau dentino-pulpar de intensitate variabilă, localizată precis, uneori iradiantă, în zone dentinare cervicale denudate, însoţite de recesiune gingivală.

Spre deosebire de hipersensibilitatea dentinară, care apare ca o consecinţă a leziunilor anatomice ale dintelui, hiperestezia dentinară apare ca urmare a modificărilor metabolice, biochimice, de receptivitate şi conductibilitate sau în stări funcţionale particulare ale sistemului nervos, modificând în consecinţă pragul excitabilităţii şi conductibilităţii nervoase la nivelul odontomului (19).

Hiperestezia temporară

Este generată de o coborâre temporară a pragului dureros în cadrul sau după anumite afecţiuni generale, stări critice de suprasolicitare-epuizare, stări fiziologice deosebite (ex.: perioada menstruală, perioada de sarcină etc.) (7, 22).

D. *Durerea în hiperemia pulpară*

Are caracter de durere provocată imediată cu inflexiuni dentino-pulpare (la agenţi termici, chimici, mecanici), cu localizare incertă, durează câteva minute şi după îndepărtarea excitantului. Se poate regăsi mai ales în condiţia unor leziuni coronare carioase cavitare profunde şi extinse, cu exces de dentină ramolită sau secundar unor proceduri terapeutice odontale şi gnatoprotetice incorecte (ca tehnici şi durată de execuţie).

E. *Durerea pulpară*

După Panarrochia şi Silvestre (1993), citaţi de A. Rotaru, pulpa dentară se particularizează printr-o capacitate nociceptivă deosebită, ceea ce explică faptul că în majoritatea inflamaţiilor pulpare durerea antrenează modificări histopatologice cu tendinţă de cronicizare şi care devansează în totalitatea cazurilor simptomatologia clinică (10, 12).

E.1. Mecanismul durerii în pulpopatii

Din multitudinea încercărilor de a explica mecanismul durerii în pulpopatii, considerăm ca fiind mai elocventă ipoteza autoarei Livia Zarnea, în accepţiunea căreia:

Durerea provocată (primară, imediată) – este rezultanta unui dublu mecanism:

- mecanism hidrodinamic la nivelul lichidului pulpar interstiţial generat de acţiuni iritante şi
- mecanism de agresionare odontoblastică, cu eliberarea de către celulele lezate a unor compuşi chimici de tipul histaminei, cu efect iritant asupra terminaţiilor nervoase.

Durerea spontană (secundară, tardivă) – se declanşează ca urmare a creşterii presiunii intrapulpare în condiţia unor pereţi corono-radiculari rigizi şi a unui sistem arterial pulpar

Scanned with OKEN Scanner

de tip terminal, cu absenţa unei circulaţii colaterale eficiente, circumstanţe cu efect excitogen asupra terminaţiilor nervoase.

E.2. Caracteristici globale ale durerii pulpare (după M. Pañarrocha, 1993, citat de Rotaru şi Grivu)

- durere viscerală bivalentă: provocată şi spontană
- localizare imprecisă, difuză (datorită unei slabe reprezentări neuronale a pulpei dentare şi a convergenţelor şi amestecului de căi în nucleul trigeminal) (12)
- caracter iradiant: ascendent, descendent, oblic, orizontal, fără a depăşi linia facială medio-sagitală
- poate fi transferată la distanţă în ţesuturi cu structuri: identice, similare, diferite (12)
- poate să apară la oricare vârstă crono-biologică
- frecvenţă: intermitentă, continuă
- durată: minute, ore, zile, nopţi
- caracter variabil: lancinant, pulsatil, tensiune
- orar temporar: diurn, nocturn, diurn şi nocturn
- intensitate variabilă: absentă, moderată, severă, dramatică
- factori declanşatori şi de exacerbare: excitanţi chimici, fizici, clinostatism, stări fiziologice deosebite, situaţii de detresă, unele afecţiuni generale
- prag de stimulare înalt
- asociere variabilă a durerii parodontale
- răspuns variabil la teste de vitalitate şi antalgice

E.3. Caracteristici patognomonice ale durerii pulpare în raport cu formele anatomoclinice de pulpopatii (19, 25)

E.3.1. Durerea în pulpite acute:

Pulpita acută seroasă parţială (coronară):

- durere provocată de excitanţi termici (iniţial în special la rece, apoi şi la cald), care depăşeşte durata de acţiune a excitantului (de la câteva minute la câteva ore)
- durere spontană, mai frecvent seara şi noaptea, fără o cauză aparentă
- caracter lancinant al durerii
- durerea este localizată
- cedează la calmante
- sensibilitate dureroasă provocată, imediată a planşeului dentinar
- răspuns intens pozitiv la testele de vitalitate (termice, electrice), cu declanşarea unei dureri prelungite.

Pulpita seroasă totală (corono-radiculară), numită şi „rage des dents" (turbarea dinţilor), datorită caracterului dramatic al stării de suferinţă generată de această formă clinică de pulpopatie.

- durere provocată şi spontană, violentă cu caracter progresiv sau brutal
- durere continuă, cu remisiuni sporadice de câteva minute ale intensităţii
- localizare imprecisă
- iradieri dureroase variabile
- sensibilitate dureroasă foarte accentuată a dintelui la percuţie în ax
- hipersensibilitate la testele termice
- sinalgii dento-dentare (dureri secundare proiectate)
- anlgezicele sunt ineficiente sau cel mult cu efect aleatoriu
- tulburări simpatice asociate (reacţii vasomotorii şi secretorii, oculare şi nazale)

Pulpita acută purulentă parţială:

- durere provocată şi spontană violentă, cu caracter pulsatil (sincronă cu sistolele ventriculare), iniţial localizată, treptat iradiată, exacerbată la cald sau la orice altă cauză care determină mărirea afluxului sanguin spre extremitatea cefalică (19), şi diminuată la rece prin vasoconstricţie
- crize dureroase spontane îndeosebi nocturne
- planşeul dentinar insensibil
- exacerbarea durerii în momentul deschiderii camerei pulpare (prin decompresiune bruscă), urmată de diminuarea în intensitate sau chiar de dispariţia acesteia
- testele de vitalitate (sensibilitate) electrice şi termice (la rece) – pozitive la intensităţi mai mari decât cele obişnuite.

Pulpita acută purulentă totală:

- durere spontană foarte puternică, pulsatilă, cvasicontinuă, iradiată, exacerbată de agentul termic – cald sau prin condiţii favorizante augmentării afluxului sanguin cranio-facial
- sensibilitate la percuţia în ax
- nu cedează la analgezice topice sau administrate pe cale orală
- cedează inconstant şi parţial la rece
- teste de vitalitate reduse (în funcţie de gradul de distrucţie a ţesutului pulpar)
- detensionare locală, loco-regională şi comportamentală prin apariţia picăturii de puroi.

E.3.2. Durerea în pulpitele cronice (deschise şi închise)

- durere provocată – absentă sau eventual prezentă (mai ales în timpul masticaţiei – prin excitanţi mecanici sau termici de mare intensitate), de scurtă durată (câteva minute) şi intensitate moderată, exprimată sub formă de: disconfort, jenă dureroasă la presiunea alimentelor
- durere spontană subacută generată de unele exacerbări ale pulpitei cronice
- teste de vitalitate sensibile numai la intensităţi foarte mari ale excitantului (îndeosebi electric).

E.3.3. Durerea în necroza pulpară fără afectare parodontală (necroza pulpară simplă)

- absenţa oricărei sensibilităţi dureroase provocate sau spontane
- teste de vitalitate negative

E.3.4. Durerea în necroza pulpară cu afectare parodontală (necroza pulpară complicată)

- durerea parodontală variabilă – ca durată, localizare, intensitate, frecvenţă şi formă de exprimare
- durere pulpo-parodontală – la dinţii permanenţi tineri şi mai ales la dinţii temporari cu patologie pulpo-parodontală mozaicată
- semne clinice asociate specifice stadiului afectării parodontale prezente.

F. Durerea parodontală

Specificitatea acestui tip de durere somatică este determinată de particularităţile ontogenetice, morfo-structurale şi funcţionale ale parodonţiului apical, dar mai ales marginal, într-o continuă dinamică pe tot parcursul existenţial al odontomului, fie el temporar, permanent tânăr, permanent matur sau permanent senescent, integrativ în complexitatea circumstanţială stomatognatică şi psiho-somatică a pacientului.

Caracteristici :

- durere somatică superficială exteroceptivă sau somatică profundă, în funcţie de structurile parodontale afectate marginale sau apicale şi stadiul existenţial al tiparului dentar temporar sau permanent implicat
- apare la orice vârstă cronobiologică – corelativ cu existenţa sau preexistenţa unităţii odonto-parodontale
- localizarea precisă – dar diferenţiată în funcţie de specificul şi stadiul tiparului dentar: temporar sau permanent (receptorii de la nivelul ligamentelor parodontale localizează cu precizie poziţia stimulului nociceptiv) (12)
- durată predominant constantă, continuă (zile, săptămâni), în strânsă interrelaţie cu prezenţa factorului cauzal şi al modificărilor anatomo-clinice locale obiective şi generale
- caracter lancinant, local, preponderent diurn
- intensitate variabilă (de la moderat la dureri nevralgiforme uşor conturate, până la dureri severe, violente)
- prag de stimulare intermediar dar mai coborât în raport cu durerea pulpară
- durerea poate fi provocată sau exacerbată la: atingerea sau presiunea dintelui în masticaţie, în dinamica ocluziei sau în ocluzie terminală, percuţia dentară laterală sau/şi axială, asociată în funcţie de specificul anatomo-clinic şi stadiul evolutiv al afectării parodontale cu senzaţia de egresiune dentară
- cedează o dată cu eliminarea factorului cauzal şi remisiunea modificărilor anatomo-clinice obiective locale (îndeosebi), loco-regionale şi generale.

Particularizări ale durerii parodontale şi pulpo-parodontale

Durerea în sindromul de sept – vizează ambele dentiţii, dar mai ales dinţii temporari cu nişe retentive aproximale (dinţi indemni în contextul unor arcade dentare spaţiate sau dinţi cu leziuni cariale sau necariale aproximale). Durerea este localizată interproximal şi posibil iradiantă la nivelul unei hemiarcade, de intensitate severă, exacerbate îndeosebi postprandial. Cedează la analgezice dar mai ales după îndepărtarea factorului cauzal (ex.: resturi alimentare care tasează papila interdentară).

Durerea în patologia furcaţiei – poate avea caracter parodontal sau pulpo-parodontal şi se regăseşte în contextul complicaţiei frecvente a pulpopatiilor dinţilor temporari la nivelul interfeţei desmodontale interradiculare a dintelui temporar cu foliculul dentar permanent succesional.

Durerea mixtă (pulpo-parodontală) – prezintă un caracter mozaicat – prin îmbinarea simultană a elementelor dureroase dentinare, pulpare şi/sau pulpo-parodontale (ex.: pulpopatiile inflamatorii totale, traumatismele coronare şi mai ales necrozele pulpare cu afectare parodontală, sau traumatismele dento-parodontale).

30.8.1.2.2. Durerea musculo-scheletală

Este o durere somatică profundă, locală sau/şi transferată-reflectată (ex.: durerea odontogenă generată de spasmul muşchiului temporal sau pterigoidian lateral (12), întâlnită frecvent în sindromul disfuncţional al sistemului stomatognat.

A. *Durerea musculară* – durere somatică profundă, spontană sau provocată (frecventă în contextul aceluiaşi sindrom), localizată sau iradiată, preponderent unilaterală, frecvent diurnă sau vesperală, exacerbată de stări fiziologice sau frig, se calmează la căldură sau

în repaus (12, 13). Are caracter simulativ (pseudofenomene de sinuzită maxilară, otită etc.). În patogeneza sa, un rol deosebit îl are mecanismul triggerului miofacial (13).

B. *Durerea articulară temporo-mandibulară* – este o durere somatică profundă proprioceptivă, cu determinism variabil, cu localizare imprecisă (locală, referită), potenţial neurogenă şi psihogenă (12, 13). După cum menţionează V. Burlui, durerea articulară ATM poate avea origine traumatică, infecţioasă, neoplazică sau degenerativă. Se poate manifesta cu o intensitate variabilă: dureri surde, vagi, junghiuri puternice uni- sau bilaterale, care pot să apară în stare de repaus, exacerbate în dinamica mandibulară.

C. *Durerea osteo-periostală* (12)

- *Durerea osoasă* – durere proiectată de impulsuri nociceptive periostale, cauzată de procese patologice osoase inflamatorii, traumatice, osteosclerotice, neoplazice sau postoperatorii, care individualizează formele de manifestare ale acesteia: durere spontană sau provocată, lancinantă sau pulsatilă, difuză, continuă, persistentă cu o intensitate severă.
- *Durerea periostală* – este determinată de distensia periostală secundară unui exsudat inflamator în stadiul subperiostal. Relevant în acest sens este abcesul vestibular în stadiul menţionat. După depăşirea acestui stadiu, prin detensionarea periostală, durerea cedează.
- *Durerea osteo-periostală cronică* – durere somatică profundă, secundară proceselor de osteomielită acută vindecate sau proceselor de osteomielită cronice. Deşi este slab conturată, este persistentă.

30.8.1.2.3. Particularizări

Durerea postextracţională – prezintă un suport real somatic, dar şi o evidentă componentă neuro-psihogenă. Apare ca urmare a: traumatizării trunchiurilor nervoase (în condiţia unei extracţii laborioase sau a unei tehnici anestezice incorecte), exacerbării infecţiei locale preexistente şi trenării acesteia, producerii infecţiei postextracţionale sau a vasoconstricţiei capilare postextracţionale prelungite (alveolita postextracţională), la care se asociază ca potenţiali factori de risc factorii generali. Se pot particulariza:

- *Durerea imediată* – primară, firească, localizată, de scurtă durată, generată de procese inflamatorii moderate, care succedă extracţia dentară în primele 48 de ore (7) şi,
- *Durerea secundară* – tardivă, care este o durere psiho-somatică, în al cărui determinism se regăsesc factorii de risc menţionaţi în preambul, la care se pot asocia factori predispozanţi şi favorizanţi locali, loco-regionali şi generali. Durerea tardivă are un caracter iradiant, cu intensitate variabilă (de la senzaţii neplăcute la dureri violente, care simulează nevralgia trigeminală sau anestezia în teritoriul nervului lezat); nu cedează la analgezice uzuale. Sunt prezente semne clinice obiective care atestă incriminarea algogenă. În condiţia alveolitei postextracţionale, simptomatologia algică, ca de altfel întregul tablou clinic se poate ameliora şi fără tratament în timp de 2-3 săptămâni, sau evoluează şi se nuanţează în contextul unei evoluţii spre procese infecţioase ale părţilor moi, perimaxilare, în lojile superficiale şi profunde faciale, sau osteomielită maxilară (12).

Durerea iatrogenă în stomatologie – poate fi cauzată de:

- periajul dentar incorect, brutal şi excesiv – favorizând recesiunea gingivală şi denudarea dentinară cervicală; apare o durere inconstantă, cu caracter provocat
- aplicarea incorectă a digăi (cu o evidentă componentă psihogenă)
- frezare şi şlefuiri dentare intempestive – durere cu caracter dentinar sau dentino-pulpar

Scanned with OKEN Scanner

- aplicarea locală incorectă de preparate antiseptice, calmante, devitalizante (temperatură, concentraţie, cantitate şi tehnică de inserare inadecvate) – durere cu caracter dentinar, pulpar sau mixt
- aplicarea incorectă de obturaţii coronare provizorii sau de durată, sau incorect preparate (mai ales obturaţiile debordante, sau supraobturaţiile, care pot genera dureri cu caracter simulator pulpar sau pulpoparodontal)
- proceduri de chirurgie endodontică, sau supraobturaţii radiculare, cu depăşire apexiană – durere iradiantă, severă, de durată (24-48 ore), cedează parţial la analgezice orale
- supraînălţări gnatoprotetice ocluzale parcelare – durere cu caracter simulativ pulpar sau pulpoparodontal
- polimerizarea incorectă şi incompletă a diferitelor aparate ortodontice mobile sau mobilizabile, asociativ cu stomatopatia muco-protetică iatrogenă
- inserarea, utilizarea şi activarea incorectă, precum şi neigienizarea aparatelor ortodontice mobilizabile sau conjuncte
- aplicarea inoportună a pansamentului ocluziv în necroza pulpară septică – durere cu caracter parodontal etc.

30.8.2. Tipuri de dureri oro-maxilo-faciale

Sunt domenii de referinţă ale:

- *patologiei orale*
- *chirurgiei oro-maxilo-faciale*
- *neurologiei*
- *psihiatriei*

Fără a le prezenta analitic, le vom menţiona doar prin prisma sistematizării emise de Rotaru (1999), considerată de noi mai cuprinzătoare:

1. *Tipuri de durere somatică profundă*
   - ➢ *Durerea vasculară*:
     - nevralgia (cefaleea migrenoasă)
     - migrena (cefaleea grupată)
     - sindromul Horton (cefaleea histaminică)
     - migrena comună (atipică)
     - migrena clasică
     - durerea vasculară inflamatorie
     - carotidinia (durere situată de-a lungul ramurilor carotidei externe)
2. *Tipuri de durere neurogenă*
   - ➢ *Dureri nevralgice paroxistice*:
     - nevralgia trigeminală esenţială
     - nevralgia glosofaringiană esenţială şi secundară
     - nevralgia intermediarului Wrisberg şi a ganglionului geniculat
     - nevralgia laringeului superior
   - ➢ *Dureri nevralgice cu fond dureros continuu*:
     - dureri nevralgice tipice cu fond dureros continuu:
       - nevralgia trigeminală din scleroza multiplă
       - nevralgia trigeminală zosteriană herpetică

- nevralgia gloso-faringiană simptomatică
- nevralgia intermediarului Wrisberg şi a ganglionului geniculat
- nevralgia ganglionului sfeno-palatin (Sluder)
- nevralgia nervului mare pietros superficial
- nevralgia naso-oculară
- sindromul stilo-hioidal (Eagle)

• dureri nevralgice atipice cu fond dureros continuu:
  - sindroame dureroase nevritice:
    - dureri nevritice de origine dentară
    - dureri nevritice de origine nazală
    - dureri nevritice de origine sinusală
    - dureri nevritice de origine auriculară
    - dureri nevritice de origine salivară
    - dureri nevritice din procese inflamatorii ale oaselor maxilare

• sindroame dureroase posttraumatice:
  - durere simulată
  - cauzalgia (termalgia, distrofie simpatică reflexă)
  - anestezia dureroasă
  - durerea facială fantomă

3. *Tipuri de durere psihogenă* (psihalgii) (24, 30):
   - somatoforme
   - cenestopatii
   - durere morală

4. *Particularizări ale durerii oro-linguo-labiale* (51):
   - durerea în leziuni ale mucoasei orale: inflamatorii, infecţioase, posttraumatice, neoplazice, hematologice, sindrom de imunodeficienţă dobândită
   - durere linguală (glosodinia) – în contextul glositelor
   - durerea de buze – în contextul cheilitelor acute.

30.9. Managementul durerii în stomatologie

După cum precizează Loeser (1980), „orice abordare a durerii în scop diagnostic şi terapeutic trebuie să se bazeze pe o cunoaştere elocventă a cel puţin patru componente principale ale fenomenului dureros: nociceptivitatea, durerea, suferinţa dureroasă şi reacţia sau comportamentul faţă de durere, cu ponderi diferenţiate în funcţie de caracterul acut sau cronic al durerii".

Dată fiind complexitatea fenomenului dureros în teritoriul sistemului stomatognat, cât şi profundele implicaţii psiho-fiziologice şi psiho-sociologice de moment, de scurtă şi lungă durată generate, prevenirea şi controlul durerii, implicit a detresei şi anxietăţii, impun cu necesitate abordarea multi-, inter- şi transdisciplinară a acestora.

Bennet (1984) recomandă, în acest sens, ca metodologie de control al durerii (fiabilă şi în domeniul nostru de referinţă):

- eliminarea cauzei
- metode psiho-somatice
- blocarea transmiterii impulsului dureros

- ridicarea pragului de reacţie la durere
- depresia sistemului nervos central.

Pornind de la aceste premise, managementul durerii inserat în întreaga complexitate piramidală a managementului stomatologic poate fi secvenţializat astfel:

a) managementul comportamental propriu-zis
b) prevenirea şi controlul durerii, detresei, reacţiilor de: frică, anxietate şi fobie
c) managementul terapeutic de specialitate propriu-zis al afecţiunii algogene.

a) Managementul comportamental propriu-zis

Vizează: comunicarea interumană medic-pacient şi modelarea comportamentală a pacientului, diferenţiate, printre altele, în funcţie de: etapa de vârstă a pacientului, particularităţile sale psiho-somatice şi psiho-sociologice, contextul circumstanţial algogen stomatologic sau clinic general, eventualele experienţe dureroase anterioare.

De o relevanţă deosebită în acest sens sunt secvenţele: ancheta funcţională (mai ales în stomatologia pediatrică), chestionarul medical al pacientului, evaluarea tipologiei comportamentale şi a structurii sale de personalitate, obţinerea consimţământului în cunoştinţă de cauză (direct sau mandatat, exprimat oral, scris, deductiv), comunicarea verbală şi/sau multisenzorială şi modelarea comportamentală (pertinentă la orice etapă de vârstă atât pentru pacient, cât şi pentru echipa medicală), realizabilă prin tehnici sofronizante (ex.: tehnica TSD – *tell-show-do*, tehnici de relaxare progresivă ş.a.) sau aversive (ex.: tehnica HOM – *hand-over-mouth*).

b) Prevenirea şi controlul durerii, detresei, reacţiilor emoţionale de: frică, anxietate, fobie

În funcţie de contextul clinic şi etapa de vârstă a pacientului, se recomandă:

- mijloace terapeutice catartice (audioanalgezia mai ales la copii [7, 30]).
- psihoterapii directive (ex.: persuasiunea – ca sofronizare personalizată, hipnodonţia, sugestia, autosugestia conştientă, psihoterapia de relaxare).
- terapii comportamentale (ex.: tehnicile TSD, HOM ş.a.).
- mijloace terapeutice farmacologice (cu precizarea însă a unui riguros discernământ privind: indicaţiile şi contraindicaţiile, tehnica şi doza de administrare, reacţiile secundare remanente); pot fi administrate (oral sau parenteral) următoarele substanţe psiholeptice:
  - ataractice (tranchilizante minore: diazepam, clordiazepoxid, hidroxizin [atarax], meprobamat [carbaxin]);
  - timoleptice şi neuroleptice (clorpromazin [thorazine], promethazin [phenergan], tioridazin [melleril]);
  - hipnotice;
  - barbiturice (secobarbital, pentobarbital);
  - nebarbiturice (cloralhidrat, paraldehida).
- anestezia locală terminală – de contact, utilizată mai ales la copii; se preferă substanţe anestezice sub fomă de gel, pentru a evita dozarea incorectă şi riscul de inhalare pentru pacient şi medic.

- anestezia locală prin infiltraţie, mai frecvent utilizată mai ales la copii, fiind: anestezia plexală Sicher, anestezia intrapapilară şi intraligamentară.
- anestezia tronculară periferică, accesibilă mai frecvent începând din perioada a III-a a copilăriei, apoi la adolescent şi mai ales la adult.
- analgezia relativă (precedată în mod obligatoriu de consimţământul în cunoştinţă de cauză în scris), aplicabilă atât la adulţi, cât şi la copii. Se realizează prin inhalarea treptată şi controlată a unui amestec de oxigen (până la 30%) şi oxid de azot (N_2O). Este o metodă de sedare conştientă, rapidă şi reversibilă, accesibilă şi în condiţii de ambulatoriu. Necesită a fi asigurată de către un specialist în această tehnică şi stăpânirea impecabilă a tehnicii de resuscitare.
- anestezia generală – utilizabilă exclusiv în condiţii de staţionar.

Fără a exclude oportunitatea sa pentru anumite circumstanţe ale pacientului adult, Timoşca *apud* Maxim *et al*. (30) recomandă anestezia generală, în stomatologie, ca metodă de elecţie la copiii sub vârsta de 8 ani şi ca metodă obligatorie la: copii handicapaţi, alergici, purtători ai unor boli de focar.

c) Managementul terapeutic de specialitate propriu-zis (exclusiv stomatologic sau interdisciplinar) al afecţiunii algogene

Se individualizează în funcţie de:

- particularităţile integrative ale etapei de vârstă abordate
- particularizarea entităţii anatomo-clinice algogene: somato-viscerale, neurogene, psihogene-stomatologice sau simulate în acest teritoriu
- factorii etiopatogenici incriminaţi
- dezechilibrul morfo-funcţional local, loco-regional şi general preexistent şi/sau generat.

În evaluarea concludentă a durerii, cât mai ales în prevenirea şi controlul acesteia, îndeosebi în stomatologie, nu trebuie ignorată sau minimalizată componenta psiho-emoţională a fenomenului dureros – altfel spus, parafrazându-l pe P. Milgroon, „tratează mai întâi **FRICA** şi apoi **DUREREA** va fi o problemă minoră".

Bibliografie selectivă

1. Adams, C., Hillman, N. *et al.* – *Psychology Behavior*, „Pediatric dentistry", 1995, 17, 2.
2. Amariei, C. – „Introducere în managementul stomatologic", *Viaţa Medicală Românească*, Bucureşti, 1998, pp. 9-21.
3. Andrian, S., Lăcătuşu, Şt. – *Caria dentară – Protocoale şi tehnici*, Apollonia, Iaşi, 1999, pp. 26-27, 38-41.
4. Arch, L.M., Humphris, G.M., Lee, G.T.R. – „Children choosing between general anestesia or inhalation sedation for dental extractions: the effect on dental anxiety", *Int. J. of Paediatric Dentistry*, 2001, 11 (1), pp. 41-47.
5. Arseni, C., Oprescu, I. – *Durerea*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1982, pp. 13-22, 25-53, 189-199.

CAPITOLUL 31

KINETOTERAPIA ÎN DURERE

Gabriela Raveica

Este durerea inamicul mişcării ? O parte din dureri nu apar decât în timpul mobilizărilor, limitându-le amplitudinea. Pacientul se izolează într-un cerc de inerţie, favorizat de factori osteo-musculo-articulari, pe de o parte, şi psihologici, pe de altă parte. Kinetoterapeutul, regizorul mişcării umane, poate rupe acest cerc vicios, ajutându-l să treacă pasajele critice.

În kinetoterapie, durerea, sistemul de alertă al disfuncţiunilor, este adeseori considerată o limită care nu trebuie depăşită în timpul realizării mobilizărilor (*primum non nocere*). Pe măsura evoluării tehnicilor de mobilizare, s-a ajuns însă, actualmente, la o atitudine mult mai nuanţată. De cele mai multe ori este necesară intervenţia kinetoterapeutului, chiar în situaţiile de durere, pentru că numai astfel se poate obţine progresul în vindecare, câştigarea amplitudinii conducând şi la retrocedarea fenomenului dureros. Riscurile sunt minore dacă sunt respectate o serie de reguli şi, înainte de toate, dacă sunt cunoscute foarte bine mecanismele durerii (1, 2, 4, 5, 6, 8).

31.1. Diagnosticul durerii în kinetoterapie

Este necesar pentru aplicarea tehnicilor de mobilizare ; cuprinde următoarele etape :

31.1.1. Anamneza

Este esenţial să se afle dacă durerea este constantă sau nu apare decât atunci când articulaţia este mobilizată, în timpul căror mişcări, care sunt poziţiile care o exacerbează sau, dimpotrivă, o calmează sau uşurează.

Dacă durerea este permanentă, pentru evaluare este utilă scala analoagă vizuală. Dacă antrenează o incapacitate, se impune şi aprecierea cu ajutorul unui chestionar funcţional. Aprecierea comportamentului verbal şi non-verbal va permite calificarea tipului de durere şi supravegherea evoluţiei.

31.1.2. Originea durerii

Determinarea cauzei care a provocat durerea, prin examinare atentă clinică completată cu examene paraclinice, are ca obiective : excluderea durerilor infecţioase sau tumorale, care

pot constitui o contraindicaţie pentru unele tehnici de kinetoterapie, localizarea cât mai precisă a durerii de origine (tratamentul kinetoterapeutic se va adresa întotdeauna acesteiea, încă de la prima intenţie).

Locul de origine al durerii poate fi determinat prin:

- palparea pielii şi ţesutului subcutanat, a muşchilor, elementelor periarticulare, interliniilor articulare;
- mobilizarea activă, care permite: observarea sectoarelor de „evitare", determinarea „arcurilor dureroase" (posibilă şi prin mobilizare pasivă), precizarea limitării amplitudinii.

Dacă nu se poate reproduce astfel durerea descrisă de pacient, este necesară schimbarea manierei de examinare, prin creşterea vitezei gesturilor, a rezistenţei şi repetarea mişcărilor.

- folosirea contracţiei izometrice este utilă pentru eliminarea articulaţiei ca sursă de durere;
- „întinderea" elementelor musculo-tendinoase;
- mobilizarea pasivă asociată, eventual, cu o coaptare a suprafeţelor articulare: unele dureri nu apar decât în timpul încărcărilor (compresiei) articulare. Compresia este o mişcare de apropiere a capetelor articulare, cu micşorarea spaţiului articular.

31.2. Tehnici kinetoterapeutice antalgice de bază

Kinetoterapia are o ofertă generoasă de tehnici care, fie se adresează direct mecanismelor durerii, fie indirect, prin eliminarea cauzelor (1, 2, 4, 5, 6, 8). Tehnologia de bază cuprinde:

- masajul;
- kinetoterapia pasivă şi tehnicile asociate;
- tehnicile de relaxare musculară;
- tehnicile de reeducare senzorio-motrică.

31.2.1. Kinetoterapia pasivă

Se defineşte printr-un ansamblu de tehnici terapeutice aplicate pasiv asupra structurilor interesate, destinate, în general, pentru tratamentul deficienţelor sistemului osteo-articular, muscular şi aparatului cardio-respirator. Tehnicile pasive nu se limitează numai la bine cunoscutele mobilizări pasive: tot din această categorie fac parte tehnicile de întindere (*stretching*), tracţiunile, posturările şi agenţii fizici (1).

31.2.1.1. Mobilizarea articulară specifică

Este bine ştiut că doar *mobilizările analitice* ale fiecărei articulaţii implicate într-o anumită mişcare aduc reale beneficii în tratamentul durerii. Ele se realizează ori de câte ori există o limitare de amplitudine articulară, cauzatoare de durere, adică trebuie recuperată mobilitatea.

Pentru ca efectul antalgic să fie cel scontat, se asociază glisări, decoaptări, cu efect de „descărcare" a articulaţiei care este şi antalgic, permiţând solicitarea articulaţiei în perimetrul fiziologiei sale intime. Repetarea acestor reprize este o garanţie pentru limitarea factorilor dureroşi şi a formării aderenţelor conjunctive, responsabile de limitarea amplitudinii. Ele

Scanned with OKEN Scanner

redau pacientului informaţiile senzorio-motrice indispensabile perioadelor active şi inhibă mesajele dureroase (*gate control*) (26, 27, 28).

31.2.1.2. Mobilizarea pasivă simplă sau clasică

Prin mobilizarea pasivă simplă este solicitată o singură articulaţie, respectând axa biomecanică. Este esenţială pentru întreţinerea mobilităţii şi a diferitelor planuri de alunecare periarticulare. Ea trebuie să respecte regula non-dolorităţii. Permite practicianului să depisteze cauzele limitării prin identificarea structurilor implicate. Se adresează de asemenea calmării durerii, în aceeaşi manieră ca şi tehnica precedentă.

31.2.1.3. Tracţiunile

Prin tehnica tracţiunilor se realizează, după unii autori, o decompresie, după alţii, o decoaptare (21, 22, 39, 40). Cei doi termeni reprezintă de fapt stări diferite, depinzând de articulaţiile pe care se intervine.

În mod fiziologic, asupra articulaţiilor sunt exercitate tracţiuni: de muşchi, pe de o parte, şi de formaţiunile periarticulare (ligamente etc.), pe de altă parte, cu efecte contrarii, rezultatul fiind compresia articulară, factor determinant pentru fenomenul de coaptare a capetelor osoase articulare. Dacă muşchii sunt inactivi şi dacă sprijinul este absent, se produce treptat o diminuare a acestor forţe contrarii, chiar dacă se păstrează contactul suprafeţelor (mai mult pe seama elementelor periarticulare). Pot apărea astfel două situaţii:

- separarea virtuală a suprafeţelor articulare – echivalentă cu decompresia articulară;
- separarea fizică, reală, a pieselor cartilaginoase – echivalentă cu decoaptarea suprafeţelor articulare.

Prin tracţiunile exercitate sistematic, în cadrul mişcărilor fiziologice ale corpului se realizează variaţii de presiune articulară, favorabile troficităţii cartilaginoase, graţie fenomenului de imbibiţie. De asemenea, proprietăţile structurilor periarticulare (capsulă, ligamente, tendoane musculare) sunt întreţinute de solicitările succesive „în tensiune", adică de aceleaşi tracţiuni exercitate asupra articulaţiilor.

În situaţiile patologice, sindromul algic apare în cazul diminuării mobilităţii articulare, ceea ce ar echivala cu o creştere a tensiunilor interne, care sesizează rapid nociceptorii capsulei articulare sau ai formaţiunilor periarticulare. De aici a plecat şi soluţia de tratament: înlocuirea tracţiunii exercitate de muşchi cu tracţiunea exercitată de către terapeut, respectând aceleaşi legi biomecanice (tracţiunea în ax). Efectul obţinut a fost „relaxarea" tensiunilor şi, în consecinţă, eliminând factorul de stres, a încetat şi durerea.

În sprijinul afirmaţiilor de mai sus vine şi constatarea că tehnicile de elongaţie vertebrală, care reduc mecanismele compresive, au un efect antalgic scontat.

Decoaptările capetelor articulare prin tracţiune în ax reprezintă o altfel de tehnică de mobilizare pasivă. Ele facilitează eforturile de deplasare a suprafeţelor articulare stimulând secreţia de lichid sinovial şi realizând o mai bună „ungere". Se recomandă întotdeauna asocierea tracţiunilor cu mobilizările analitice specifice.

Glisările (alunecările) sunt tehnici înrudite, utile pentru refacerea aşa-numitului „joc articular" (40) care se asociază cu întinderile (*stretching*-ul) pasive manuale, având rol de calmare a durerii, prin acelaşi mecanism ca şi tracţiunea.

31.2.2. Întinderile musculo-tendinoase

Structurile musculo-tendinoase sunt întinse în timpul diferitelor posturi (poziţii) osteo-articulare, dar într-un mod nespecific. Acest aspect este important atât pentru menţinerea troficităţii musculare, cât şi pentru menţinerea tonusului necesar declanşării contracţiilor şi, în acelaşi timp, are şi rol protectiv asupra fibrelor musculare, care îşi pot păstra astfel supleţea şi planurile de alunecare intacte.

În deplină armonie cu necesităţile fiziologice, a apărut metoda *stretching*-ului, extrem de utilă în tratamentul durerii, acţionând prin mecanism indirect, adică prin refacerea amplitudinii articulare normale şi nu numai. Una din tehnicile sale este *stretching*-ul pasiv, manevră manuală pasivă sau autopasivă destinată plasării structurii osteo-tendinoase la capătul cursei externe maximale (40).

Constă într-o succesiune de întinderi ale componentelor contractile, extensibile (*stretching* muscular) şi/sau componentelor necontractile, puţin sau deloc extensibile (*stretching*-ul ţesutului conjunctiv).

Întinderile musculo-tendinoase pot avea ca obiective:

- realizarea unei alungiri temporare, mai mult sau mai puţin marcată, care va conduce în final la creşterea amplitudinii articulaţiei, blocată de scurtări musculo-tendinoase anormale;
- antrenarea pentru o activitate sportivă;
- rezolvarea unei disfuncţii neuro-musculare, precum crampa sau spasticitatea musculară.

Ca reguli generale de aplicare:

- mişcarea de întindere trebuie să se adreseze musculaturii de pe faţa opusă a direcţiei de mişcare;
- pacientul trebuie să fie relaxat.

Un *stretching* corect executat trebuie să respecte confortul pacientului, controlul gradului de întindere fiind obligatoriu, parametrul urmărit fiind reacţia pacientului.

Durata de executare a manevrei poate ajunge până la un minut, recomandările fiind însă pentru alegerea unei medii de 20 secunde. De fapt, aşa cum am subliniat înainte, durata este individualizată în funcţie de starea ţesuturilor, reactivitatea musculară, gradul de suportabilitate a pacientului, preferându-se perioadele mai scurte la început, de minim 10 secunde, repetate de 2-6 ori, alternate de perioade de relaxare, duble ca interval.

Stretching-ul ţesutului necontractil este o tehnică deosebită de întinderea musculară. El se adresează fibrelor de colagen din ligamente, tendoane, capsule, fascii, inclusiv conjunctivul muşchiului.

Ţesutul conjunctiv, prin proprietăţile sale mecanice, influenţează în mare măsură amplitudinea unei mişcări, una din cauze fiind *scurtarea adaptativă*. Cum orice micşorare a jocului articular este, în general, generatoare de durere, se înţelege necesitatea utilizării acestei tehnici în terapia durerii.

Întinderea ţesutului necontractil este posibilă atât pentru fibrele elastice conjunctive, cât şi pentru fibrele de colagen, mai greu extensibile. Efectul întinderii depinde de mărimea forţei aplicate, de viteză, durată şi structura fibrei.

Studii efectuate asupra ţesutului necontractil au relevat că sub influenţa întinderilor blânde şi de lungă durată, creşte deformarea plastică a ţesuturilor, consecinţa fiind rearanjarea fibrelor de colagen şi a substanţei fundamentale, cu „degajarea” articulaţiei afectate şi

calmarea durerii. În egală măsură, scade tensiunea musculară, suplimentând efectul antalgic. Aceeaşi acţiune are şi fenomenul de „încălzire" a ţesuturilor, produs tot prin *stretching* (21, 22, 40).

Condiţia de bază, nu şi suficientă, pentru realizarea analgeziei este durata de executare a manevrelor, mult mai lungă decât în *stretching*-ul muscular şi intensitatea mai mică.

În kinetoterapie, durerea este parametrul evaluat înainte, în timpul şi la finalul tehnicilor de întindere (15). O agravare a simptomatologiei pe parcursul sau în urma unei şedinţe de tratament poate avea următoarele semnificaţii:

- leziuni cauzate de manevre intempestive sau efectuate pe ţesut nepregătit;
- suprasolicitare, care determină acumulare de cataboliţi acizi (iritanţi şi declanşatori de durere);
- ischemiere prin *stretching* exagerat.

31.2.3. Tehnicile manipulative

Sunt cunoscute pentru rapiditatea de execuţie şi pentru efectul imediat de calmare a fenomenelor dureroase. Există mai multe tehnici manipulative:

- tehnicile directe, de mare viteză, joasă amplitudine, care utilizează aşa-numitul „thrust" („încredere" a pacientului în terapeut, *n.n.*);
- tehnicile directe executate cu viteză mică şi amplitudine mare;
- tehnicile bazate pe creşterea energiei musculare şi miofasciale, corespunzătoare creşterii tensiunii musculo-aponevrotice;
- tehnicile indirecte.

Ele au în comun obiectivul: diminuarea durerii prin refacerea mobilităţii articulare. Din acest punct de vedere, mecanismul de acţiune poate fi explicat prin sistemul *gate control*, însă şi reacţiile neurovegetative trebuie luate în considerare, pentru că ele facilitează apariţia unei stări de sedare după tratament (26, 27).

Fac parte din aşa-numita *terapie manuală*, la origine fiind considerată o metodă „osteopatică" (21, 22). Mai târziu, Palmer introduce, tot în SUA, chiropraxia. Medicalizarea manipulărilor este realizată cu câteva decenii în urmă, de Mennell în Anglia şi Maigne în Franţa. Prin manipulări se urmăreşte creşterea amplitudinii articulare, printr-o serie de mobilizări pasive succesive care merg până la limita jocului anatomic posibil, fără a-l depăşi, pacientul neputând opri această mobilizare. Ele se aplică atât articulaţiilor periferice cât şi coloanei vertebrale, în străinătate creându-se adevărate „specializări" pentru diferite segmente ale corpului.

Tehnica manipulării (fig. 1) parcurge 3 timpi foarte precişi, iar obţinerea relaxării totale a pacientului, **înaintea manevrelor**, este literă de lege:

- punerea în poziţie – posturarea pacientului în poziţii deja consacrate, care să faciliteze mişcarea pasivă a segmentului până la amplitudinea maximă;
- punerea în tensiune a ţesuturilor periarticulare – executată la capătul cursei;
- impulsul manipulativ, adică mişcarea executată de kinetoterapeut, unică, bruscă, forţată, însoţită cel mai adesea de un cracment dat de separarea bruscă a celor 2 capete articulare.

Regulile de bază pentru mişcarea manipulativă sunt: absenţa durerii (*indoloritatea*) şi direcţia de mişcare va fi întotdeauna opusă mişcării blocate. O pregătire a articulaţiilor, în prealabil, mai ales prin masaj profund şi mobilizări pasive, cu urmărirea atentă a senzaţiilor de *end feel* este obligatorie.

Scanned with OKEN Scanner

Din experienţa noastră am constatat că tehnicile directe, executate blând, cu viteză mică, dar până la amplitudine maximă, sunt cele care expun pacientul la riscuri minime, putând fi aplicate unei grupe largi de pacienţi, inclusiv la cei cu probleme de osteoporoză – bineînţeles, sub control permanent, manual şi vizual al reacţiilor pacienţilor.

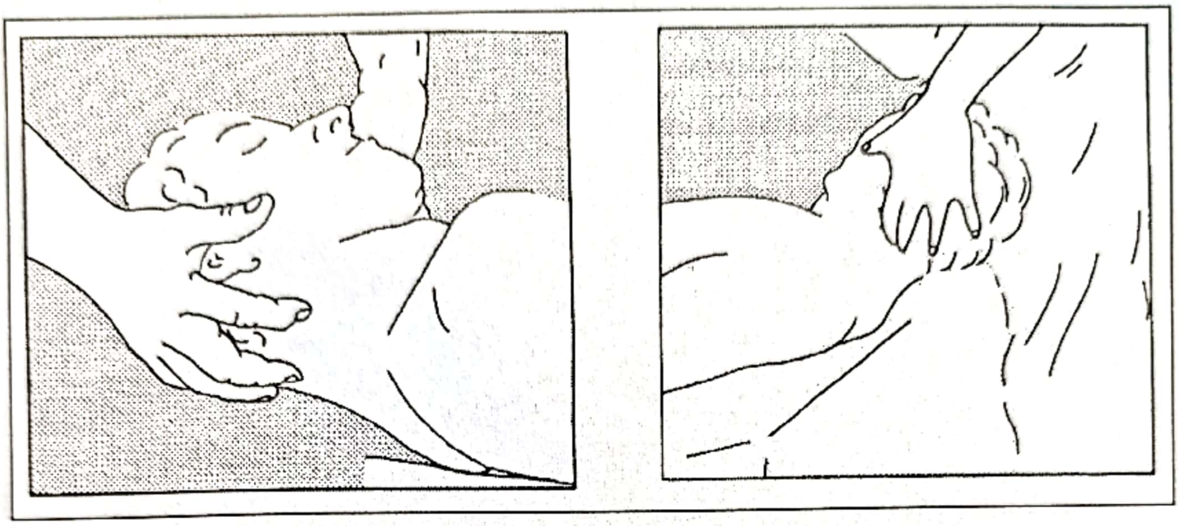


Figura 1. *Tehnici de executare a manipulărilor cervicale* (apud *Maitland*)

Deşi sunt destui autori care contraindică aceste tehnici în cazurile de insuficienţă circulatorie vertebro-bazilară, părerea noastră, susţinută de rezultatele terapeutice, este că dacă manevrele sunt executate corect, respectând rigorile biomecanice şi caracteristicile locale şi generale ale pacientului, se poate observa chiar o ameliorare a simptomatologiei, nu agravarea ei. Bineînţeles, tratamentul nu se rezumă numai la manipulări! Practic, în aceste situaţii trebuie efectuat înainte un bilanţ amănunţit, care să orienteze asupra localizării exacte a leziunilor, în special a leziunilor de suprauzură, stării ţesuturilor (mai ales dacă există retracturi, fibroze etc.), pentru ca abia după atenuarea lor să se treacă la tehnicile manipulative (22, 40).

31.2.4. Masajul şi durerea

Apărut încă din Antichitate, la început pentru scop igienic sau estetic, apoi în scop terapeutic, masajul şi-a adus contribuţia, întotdeauna, la tratamentul durerii. Masajul *terapeutic* este, chiar şi în zilele noastre, pe prima poziţie ca frecvenţă de utilizare în cadrul tehnicilor de kinetoterapie.

Cum putem explica acţiunea antalgică a masajului terapeutic?

31.2.4.1. Acţiunea locală asupra ţesuturilor

Piele şi ţesut celular subcutanat

În numeroase afecţiuni întâlnim frecvent o modificare dureroasă a texturii ţesuturilor cutanate şi subcutanate atât din regiunea afectată, cât şi din regiunile învecinate, de cele mai multe ori.

Figura 2. *Tehnica palpării-rulării*
(colecţia lector univ. Doina Dănilă Mârza – Secţia Kinetoterapie, Univ. Bacău)

Masajul acţionează printr-un efect mecanic simplu – eliberarea aderenţelor sau decongestionarea profundă dată de vasodilataţia superficială. Manevrele utilizate sunt blânde şi constau din decolări cutanate, fricţiuni superficiale şi palpare rulare (fig. 2, 3).

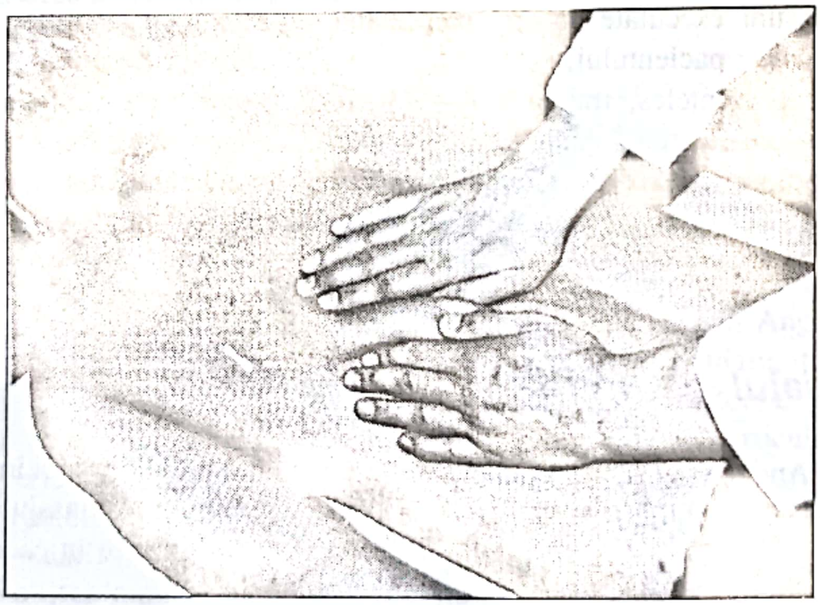


Figura 3. *Tehnica petrisajului*
(colecţia lector univ. Doina Dănilă Mârza – Secţia Kinetoterapie, Univ. Bacău)

Muşchi

Efectul masajului asupra muşchilor poate fi :

- mecanic, ca în tratamentul contracturilor localizate ;
- circulator, ca în tratamentul tulburărilor ischemice provocate de vasoconstricţia prezentă la nivelul aşa-numitelor puncte „trigger" ;

- de eliminare a aderenţelor cauzate de microleziuni musculare, ale ţesutului cutanat şi/sau subcutanat.

În cazul contracturilor, de exemplu, se urmăreşte întinderea fibrelor musculare prin manevre profunde de tipul fricţiunilor, presiuni glisate şi presiuni statice profunde, menţinute 30-60 secunde (fig. 4) asociate cu petrisajul profund (fig. 3) şi vibraţii.

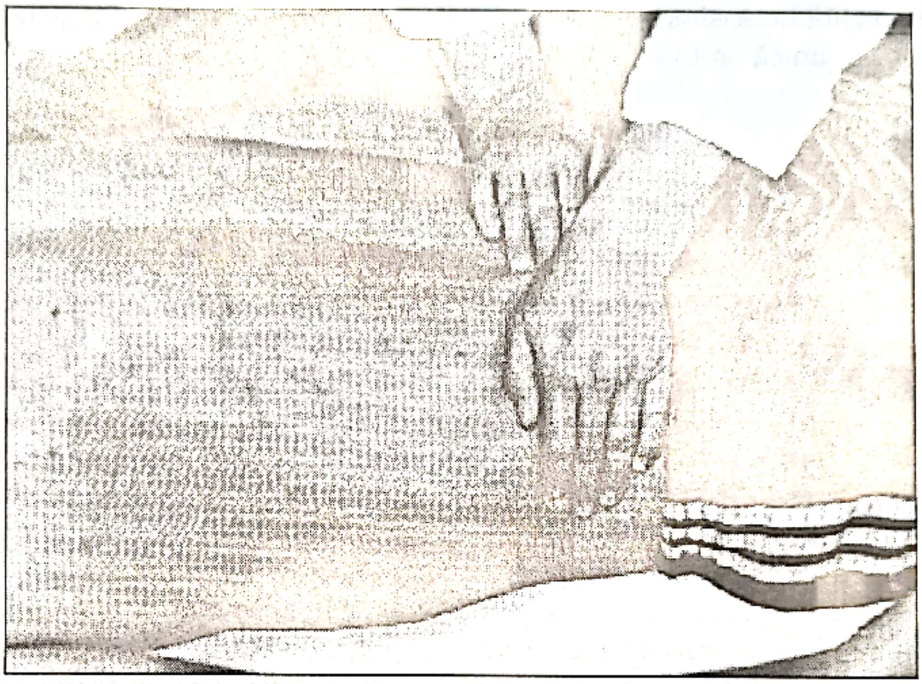


Figura 4. *Masaj cu presiuni statice profunde*
(colecţia lector univ. Doina Dănilă Mârza – Secţia Kinetoterapie, Univ. Bacău)

Acţiune la distanţă asupra sistemului nervos

Un masaj blând va determina declanşarea de impulsuri care împrumută traiectul fibrelor de tip Aß, mielinizate, de calibru mare, cu viteză mare de conducere (16). Această stimulare va inhiba parţial sau total activităţile spontane ale celulelor din cornul dorsal al măduvei spinării (substanţa gelatinoasă Rolando), închizând astfel „poarta" pentru mesajele nociceptive, filtrare realizată înainte de atingerea celulelor-ţintă. În acest mod, masajul (cutanat, muscular, ligamentar sau tendinos) aplicat în zonele dureroase poate produce analgezie, punând în funcţiune controlul segmentar local (16).

O altă teorie care ar putea explica efectul masajului therapeutic este teoria „contra-iritaţiei" (*diffuse noxious inhibitory controls* – controlul inhibitor difuz indus prin stimulări nociceptive). Masajul profund va declanşa influxuri cu destinaţie centrală care vor sta la originea influxurilor descendente inhibitorii, transmise substanţei gelatinoase (16). Astfel, aplicarea lui la distanţă de regiunea bolnavă poate conduce la calmarea durerii prin intrarea în joc a controlului segmentar local (19, 23, 24, 25). Acest tip de masaj este mai dificil de executat, fiind susceptibil la declanşarea unor dureri suplimentare şi impunând o durată mai mare şi repetitivitate, nefiind întotdeauna acceptat de pacient. Presopunctura, masajul reflex al spatelui, reflexoterapia plantară, auriculoterapia, masajul punctual, masajul chinezesc, shiat-su sunt doar câteva din metodele care uzitează masajul profund.

Efectul de relaxare fizică şi psihică

Se datorează acţiunii asupra sistemului nervos vegetativ parasimpatic. Relaxarea pasivă are un efect antalgic. Ascultând bolnavul, atingându-l în zonele dureroase, se induce,

incontestabil, o stare de bine. De foarte multe ori, după masajul relaxator, pacientul prezintă o stare de somnolenţă, de euforie uşoară. Ne-am pus întrebarea dacă nu se produce şi o eliberare de endorfine? Din păcate, nu am găsit studii, în acest sens, în literatură.

Încă se afirmă că masajul are doar efect placebo. Experienţa noastră şi a altor practicieni demonstrează însă cu totul altceva. De cele mai multe ori utilizăm masajul pentru pregătire, dar şi ca metodă de tratament, în sine, la pacienţii cu dureri. Constatarea noastră a fost că procesul de ameliorare a simptomatologiei a decurs mult mai rapid. Ca şi în paragrafele anterioare, subliniem că un tratament antalgic kinetoterapeutic nu se poate rezuma numai la masaj!

31.2.5. Masajul transversal profund – Cyriax, în tratamentul durerii

Este o tehnică riguroasă, atât la nivelul indicaţiilor practice, cât şi al poziţionării pacientului.

Principalele indicaţii ale acestei metode sunt:

- patologia tendinoasă, ligamentară, musculară de **origine nemetabolică**;
- în toate situaţiile în care contracţia izometrică determină apariţia durerii la nivelul tendonului;
- când întinderea musculară sau ligamentară este dureroasă.

Poziţia pacientului, dar şi a kinetoterapeutului este esenţială, pentru că durata unei şedinţe se poate întinde pe parcursul a 15 minute, prin urmare, nu trebuie să fie obositoare. Pe de altă parte, poziţiile alese trebuie să pună, obligatoriu, tendonul în stare de tensiune (de exemplu, membrul superior al pacientului trebuie să fie în rotaţie internă, cu mâna la spate, în cazul masajului subspinosului), iar muşchiul şi ligamentele să fie relaxate.

Figura 5. *Masajul Cyriax pe ligamentul acromio-clavicular (colecţia lector univ. Doina Dănilă Mârza – Secţia Kinetoterapie, Univ. Bacău)*

Tehnica de executare constă în masarea transversală a tendonului, ligamentului sau muşchiului, într-un anumit ritm şi cu o anumită presiune (apreciată de unii autori ca fiind în jur de 4 kg/cm^2), păstrate constante pe tot parcursul masajului, cu degetul medius sau mai multe degete, până la diminuarea locală a durerii (fig. 5, 6). După circa 5-10 şedinţe, simptomele se remit.

Gestul este simplu şi nu cere materiale/ustensile suplimentare. El poate fi asociat cu întinderi, rearmonizare musculo-articulară, fizioterapie şi crioterapie. Dificultatea executării constă doar în oboseala provocată terapeutului (se cere experienţă practică), dar aceasta nu trebuie să fie un impediment pentru tratament. De asemenea, la începutul şedinţei, durerea se poate accentua şi pacientul are tendinţa să renunţe.

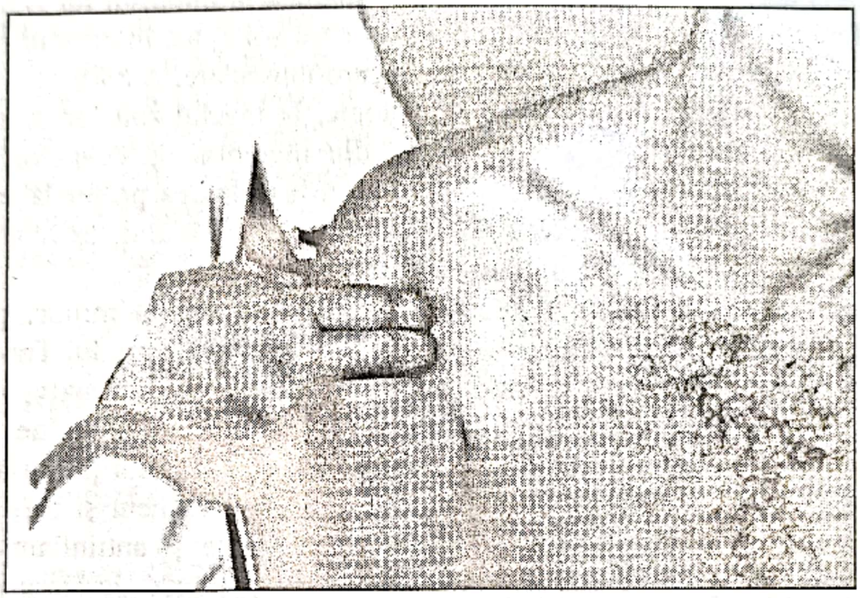


Figura 6. *Masajul Cyriax pe tendonul lung al bicepsului (colecţia lector univ. Doina Dănilă Mârza – Secţia Kinetoterapie, Univ. Bacău)*

Noi am constatat că efectul antalgic este atât de rapid şi de ieftin, scutind pacientul de tratamentul cu infiltraţii, care folosesc, de obicei, substanţe antiinflamatoare steroidiene (cu efecte adverse asupra ţesuturilor), încât, ori de câte ori masajul Cyriax poate fi tolerat de pacient şi starea ţesuturilor ne permite, îl folosim chiar ca metodă de bază în tratament (alături de alte tehnici de kinetoterapie, deja amintite).

31.3. Detectarea şi tratamentul punctelor „trigger" (*trigger-point*, puncte-„trăgaci")

O definiţie simplă consideră că un *trigger-point* (punct „trăgaci", *n.n.*) este o zonă mică, hiperexcitabilă, circumscrisă, în interiorul unei benzi încordate sesizabile, prin palpare, într-un muşchi. În realitate, substratul anatomopatologic şi fiziopatologic rămâne încă incert.

Majoritatea studiilor (2, 10, 11, 18, 21, 22, 25, 29) afirmă că el prezintă două caracteristici clinice principale:

- durerea, spontană sau la palpare, care se proiectează într-o zonă de referinţă, la distanţă, independentă de traiectele neurologice. Studiile lui Kellgren (1938 şi 1949) constând din

injectarea intramusculară a unei soluţii saline hipertone 6% au reuşit să reproducă acţiunea unui *trigger-point*, demonstrând existenţa şi, parţial, mecanismul lor de acţiune;
- momentul apariţiei durerii este legat de efortul excesiv, surmenaj, traumatism direct sau expuneri la frig. În afara acestor situaţii, ele pot rămâne multă vreme asimptomatice (29).

O serie de semne clinice secundare pot apărea o dată cu exprimarea durerii „trigger-point" : limitarea amplitudinii de întindere a muşchiului afectat (redoare musculară), parestezii frecvente în zona de durere referită, reacţii de tipul secuselor musculare localizate, declanşate la palparea transversală a punctelor (vizualizate recent de Gerwin, în 1997, prin metoda ecografică) (29).

Fiziopatologia acestor puncte „trăgaci" a fost studiată la impulsul lui David G. Simons şi Siegfried Mense (1996). Una dintre ipotezele la care s-a ajuns în prezent este că la baza fenomenelor stă o disfuncţie la nivelul joncţiunii neuro-musculare. Autorii germani (2, 10, 11, 29) susţin că, din punct de vedere anatomopatologic, la nivelul zonelor musculare supuse unui stres metabolic îndelungat, starea gelului din membranele celulelor musculare se modifică, apărând aşa-numita „miogeloză", resimţită la palparea profundă sub forma unei zone circumscrise, de consistenţă crescută, în interiorul muşchiului, extrem de dureroasă, care ar putea reproduce, de fapt, un „trigger-point".

Opinia noastră este că explicaţia fenomenului este undeva la mijloc, pentru că: în locurile unde am depistat puncte „trăgaci", respectând cartografierea lui Travell şi Simons, la o palpare cu presiune de circa 4 kg/cm^2, conform „normelor" în vigoare, am simţit exact aceste zone de consistenţă crescută (comparativă cu senzaţia produsă de palparea unui cartilaj mai moale, *n.n.*) şi am declanşat o durere violentă, iradiată pe un anumit traiect, reproducând exact durerea pentru care pacientul solicitase tratament şi care, în momentul examinării, era ţinută sub control cu medicamente antalgice şi antiinflamatorii. Aceeaşi durere apărea însă şi atunci când pacientul trecea prin perioade de stres psihic (situaţii conflictuale) sau în situaţii de surmenaj. Tot prin examinarea clinică atentă am constatat că toţi pacienţii care aveau „trigger-point" nu erau în afara unor modificări osteo-articulare în regiunile din imediata apropiere, de cele mai multe ori minore (translatări sau rotaţii minore ale capetelor articulare), nedepistate radiologic. Strategia noastră de tratament a pornit de la o serie de principii ale terapiei manuale, unul din acestea fiind încercarea de restabilire a axului biomecanic normal al articulaţiei prin rearanjarea oaselor articulaţiei. Am observat că, încă după primele 3 şedinţe, starea pacienţilor s-a ameliorat semnificativ, iar durerea resimţită la nivelul punctelor, calificată iniţial ca „insuportabilă", s-a transformat într-o simplă „jenă" sau a dispărut. Urmărind în timp pacienţii, am constatat că, deşi durerea reapărea în perioadele de stres, ea nu a mai păstrat aceeaşi intensitate, iar iradierea nu s-a mai produs (!).

Toată această experienţă ne determină să susţinem că mecanismul fenomenelor „trigger-point" poate fi o perturbare a joncţiunii neuro-musculare, dar sigur are şi un substrat anatomopatologic. Cu alte cuvinte, aceste puncte nu sunt doar puncte-„fantomă", existente numai pe durata episoadelor de tulburare electrofiziologică, ci au şi o bază de modificări tisulare şi celulare care pot explica constanţa locului apariţiei durerii.

Revenind la schemele de tratament propuse până la momentul actual, ele variază de la un autor la altul (29):
- injecţii cu anestezice locale la nivelul *trigger-point* (procaină sau derivaţi – tehnică rezervată medicinei);
- tehnici de întindere musculară asociate cu refrigerarea locală a ţesuturilor, a tuturor traiectelor durerii referite (cu ajutorul spray-urilor, cel mai frecvent);
- compresiuni manuale directe pe „trigger-point", timp de 30-60 secunde;

Scanned with OKEN Scanner

- tehnica Lewit, variantă de contractare-relaxare a metodei Kabat sau contracţie de intensitate mică şi lungă durată (în jur de 10 secunde) ;
- ultrasunete aplicate pe „trigger-point".

Actual, promotorii metodei de întindere combinată cu vaporizarea substanţelor refrigerante, Travell şi Simons, nu mai utilizează spray-urile cu fluormetan din motive ecologice (atacarea stratului de ozon). O alternativă în vogă, în străinătate, este crioterapia gazoasă hiperbară (29).

Noi am aplicat presiuni directe pe aceste puncte, dar nu au dat nici un rezultat, ca metodă unică de tratament. În schimb, asocierea tehnicilor de întindere, atât la nivelul muşchilor afectaţi, cât şi în zonele de durere referită, combinate cu tehnici de manipulare, s-au dovedit a fi ajutorul cel mai preţios.

În concluzie, susţinem că la originea „trigger-point" stau în primul rând disfuncţii osoase şi articulare de a căror rezolvare depinde decontracturarea rapidă a muşchilor şi calmarea durerii din punctele „trăgaci". Mai mult de atât, efectuarea sistematică a programului de tratament, cu scopul de a menţine poziţionarea normală/cvasinormală a capetelor articulare din zonele învecinate, scutesc pacientul de reapariţia frecventă a episoadelor algice şi mai ales de disconfortul produs de durerea „insuportabilă".

31.4. Masajul reflex şi durerea

Masajul reflex este încă o tehnică puţin cunoscută şi, din acest motiv, încă puţin aplicată în ţara noastră.

Practicienii francezi (3, 8, 16, 19, 34) utilizează mai frecvent masajul reflex al spatelui şi apreciază că rezultatele obţinute în tratamentul durerii sunt incontestabile. Avantajele acestui tip de masaj constau din faptul că plaja afecţiunilor tratate este mult mai diversă, cuprinzând inclusiv patologia dureroasă viscerală : migrene, arterite, algodistrofii, sinuzite, dismenoree, colopatii, gastropatii etc.

Masajul reflex este, în general, terapia care constă în provocarea unor reacţii reflexe locale sau la distanţă de regiunea stimulată, pe principiul că „o durere la nivelul sistemului locomotor poate fi şi expresia unei suferinţe viscerale" (14, 34), susceptibile de a exercita o acţiune favorabilă asupra organismului. El porneşte de la axioma unicităţii organismului. Acest lucru este uşor de constatat chiar din momentul diagnosticării : aceleaşi manevre (care au la bază stimularea sistemului neurovegetativ) produc reacţii variabile, atât ca intensitate, cât şi ca formă de manifestare, de la un individ la altul. Ele obligă terapeutul la examinare minuţioasă, care presupune, în primul rând, observaţia activă.

Stimulările sunt realizate manual, cu ajutorul unor tehnici care variază în funcţie de structurile sau regiunile stimulate.

Bossy, Gaus, Nogier, Teirich Leube şi alţi autori, fundamentalişti sau practicieni, care au elaborat una dintre metodologiile de aplicare, au pus şi bazele neurofiziologice ale masajului reflex, pornind de la organizarea metamerică a organismului (2, 3, 5, 6, 25). Acest fapt explică şi complexitatea tehnicilor folosite în cadrul metodei :

- masajul ţesutului conjunctiv ;
- masajul periostal ;
- segment-terapia ;
- reflexoterapia plantară.

Organizarea metamerică nu justifică însă, pe deplin, efectele masajului reflex. Indiferent de tehnicile abordate, sistemul nervos vegetativ intervine într-o manieră preponderentă: reacţiile sale nu pot fi neglijate. Teirich-Leube (18, 19, 25) descrie trei forme posibile de practicare: tehnica superficială (abordarea ţesutului cutanat şi subcutanat), tehnica „palpare--rulare" (rularea maselor musculare), tehnica profundă (abordarea punctelor aponevrotice musculare). Constatarea sa a fost că efectele parasimpatice erau evidente: vasodilataţie, bradicardie, bradipnee, salivaţie, oboseală (în primele două ore după tratament). Pornind de la zonele Head şi Mackenzie şi de la propriile experienţe, dr. Teirich-Leube realizează şi „cartografierea" zonelor de masaj a ţesutului conjunctiv la nivelul spatelui, denumite şi zone reflexogene.

Practic, astăzi masajul reflex al spatelui foloseşte o combinaţie de trei metode (8, 9, 14, 19): Dicke (terapie reflexă care constă din întinderea progresivă a ţesutului conjunctiv subcutanat), Kohlrausch (masajul zonelor reflexe musculare) şi Teirich-Leube, mai sus amintită. Pentru atingerea obiectivelor, stimulările trebuie repetate (esenţial), ceea ce obligă terapeutul la a rămâne mereu disponibil.

Nu trebuie neglijate, însă, contraindicaţiile acestei metode de tratament: tulburări ale sensibilităţii, stări infecţioase acute, cancer.

În 1913, dr. William Henry Fitzgerald, dezvoltă o nouă teorie: reflexoterapia tălpilor. Cercetările sale pornesc de la tehnicile de acupunctură şi îndeosebi de la terapiile folosite de amerindieni. Fără a da o explicaţie clară fenomenelor, medicul american constată că presiunile şi masajul, aplicate pe anumite zone ale tălpii, pot îmbunătăţi funcţionarea organelor, înlăturând durerea. Una din ipotezele sale a fost că, masajul tălpilor stimulează fluxul de energie care parcurge meridianele corpului. Obiectivul major al acestei metode de tratament nu este de a pune un diagnostic etiopatologic, ci de a descoperi existenţa unor disfuncţii şi de a le trata, neinterferând metodele medicale de tratament.

31.5. Tehnicile de facilitare neuroproprioceptivă (FNP)

Tehnicile de facilitare neuroproprioceptivă au fost fundamentate la mijlocul secolului XX, pentru promovarea mişcărilor voluntare obţinute prin diferite tipuri de contracţie musculară, fiind definite ca modalităţi neuro-fiziologice de încurajare, de grăbire a răspunsului motor în urma stimulărilor la nivelul receptorilor periferici.

Aceste tehnici se bazează pe posibilităţile de sumare temporară (repetarea la distanţă mică şi de multe ori a stimulării) şi spaţială (stimularea receptorilor periferici de natură diferită, cu diverse localizări) a impulsurilor senzitive. Ele au o componentă neuronală (centrală, periferică) şi una musculară care se întrepătrund, se influenţează reciproc.

Pornind de la aceste realităţi, tehnicile de facilitare îşi găsesc locul în tratamentul durerii, atunci când originea sa este tendinoasă sau musculară şi, indirect, dacă durerea este provocată de afectare articulară, prin creşterea mobilităţii şi/sau stimularea proprioceptorilor din articulaţii (ştiut fiind faptul că „încărcarea" articulară este o sursă de durere).

Desigur, nu toate tehnicile FNP au această indicaţie. Mare parte din tehnicile fundamentale (precum **prizele mâinilor, comunicarea cu pacientul, întinderea musculară**), pentru că uzează de transmiterea unor informaţii senzitivo-senzoriale, au efect de stimulare sau de inhibare a răspunsului motor, util în tratamentul hipotoniilor sau hipertoniilor musculare (de tipul contracturii reflexe dureroase).

Scanned with OKEN Scanner

Tracţiunea şi compresiunea – solicită proprioceptorii din articulaţii, tracţiunea influenţând pozitiv mişcarea (mărind arcul de mişcare), în timp ce compresiunea favorizează stabilitatea articulară. În general, tracţiunea este folosită când mişcarea este de tragere, iar compresiunea, când mişcarea este una de împingere. Aceste tehnici pot fi executate manual.

Tehnicile de facilitare sunt de neînlocuit în traumatologie: bine alese, se pot folosi şi în cazul inflamaţiilor şi durerilor mari de repaus, contribuind substanţial, pe cale naturală, la „blocarea" cercului vicios ce defineşte algoneurodistrofia (30, 31, 33, 37, 38, 39).

Contracţiile active contra rezistenţei manuale protejează la maxim articulaţiile, cresc funcţia fiziologică a muşchilor şi, nu în ultimul rând, trezesc sau sporesc încrederea în puterile proprii provocând doar uneori dureri în limita admisă.

Dintre tehnicile specifice, tehnica „Relaxare – Opunere" (RO) (ţine-relaxează; *hold-relax*) este o tehnică izometrică utilizată când amplitudinea de mişcare este limitată de contractura antagonistului sau de durere – în cazuri posttraumatice. Ea constă în aplicarea unei rezistenţe manuale maximale în timpul unei contracţii izometrice, executată: pe muşchiul hiperton (RO antagonistă) sau pe muşchiul hipoton (RO agonistă).

În primul caz, contracţia izometrică prelungită şi repetată a antagonistului mişcării limitate va determina oboseala unităţilor motorii funcţionale, cu scăderea implicită a tonusului muscular, iar excitarea circuitului Golgi determină impulsuri inhibitorii autogene, scăzând activitatea motoneuronilor alfa. Comanda verbală blândă contribuie la relaxarea voluntară.

Este o tehnică foarte eficientă în contractura reactivă paravertebrală, având efecte inhibitorii asupra muşchilor posturali antigravitaţionali.

31.6. Concluzii

În interesul pacientului care suferă, nu ni se pare inutil nici un gest care poate alina durerea, cu atât mai mult dacă este fundamentat teoretic şi practic. De cele mai multe ori sunt neglijate sau minimalizate o parte din posibilităţile de intervenţie, printre care şi cele kinetoterapeutice. Concepţia modernă de terapie a durerii pledează însă pentru abordarea în echipă pluridisciplinară a bolnavului.

Să fie aceasta, în sfârşit, soluţia?

Kinetoterapeutul **poate** interveni într-o manieră simptomatică sau într-o manieră de fond, acţionând direct asupra cauzelor fenomenului algic. Tehnicile amintite în acest capitol ţin de competenţa unui kinetoterapeut, pentru care abilităţile, experienţa practică şi, nu în ultimul rând, baza solidă de cunoştinţe teoretico-metodice reprezintă condiţii obligatorii pentru atingerea deziderатului *calmarea durerii*.

Deşi *în aparenţă* sunt facile şi la îndemâna oricui, practicienii şi teoreticienii kinetoterapeuţi avertizează că aplicarea lor intempestivă, empirică are efecte adverse, periclitând sănătatea pacientului, aşa cum administrarea incorectă a unui medicament are aceleaşi urmări negative.

Doar câteva dintre metodele şi tehnicile specifice au fost amintite, fără intenţia de a „prescrie reţete" kinetoterapeutice. De subliniat că ele sunt utilizate într-un context mult mai larg de tratament, individualizat, cu etape şi obiective stabilite în concordanţă cu diagnosticul clinico-funcţional şi cu necesităţile de reinserţie socială a individului.

În nici un caz kinetoterapia nu poate fi un panaceu, dar, prin intervenţiile sale, mai ales asupra sistemului neuro-mio-artrokinetic, ea poate avea un rol clar de adjuvant pentru tratamentul medical/chirurgical, optimizându-l.

CAPITOLUL 32

VALOAREA ELECTROTERAPIEI ÎN COMBATEREA DURERII

Brânduşa Florică

Electroterapia poate fi definită în linii mari drept tratamentul pacienţilor cu mijloace electrice. Aceasta înseamnă că forţe electrice sunt aplicate asupra organismului pentru a influenţa procesele fiziologice în scop terapeutic.

Efectele aplicării de sarcini electrice asupra organismului depind de intensitatea şi natura curentului obţinut în ţesuturi. Dintre aceste efecte, trei pot fi considerate principale, fiecare dintre ele putând avea variate consecinţe fiziologice şi terapeutice:

- **modificările chimice** apărute în ţesuturi, în special sub acţiunea curentului galvanic;
- **stimularea ţesuturilor excitabile, nervi şi muşchi**, realizată de curenţii de joasă şi medie frecvenţă;
- **încălzirea ţesuturilor**, obţinută la aplicarea curenţilor de înaltă frecvenţă.

În plus faţă de aceste trei efecte principale există evidenţe că variate forme de electroterapie sunt capabile de a restabili potenţialul normal al membranei celulare şi să influenţeze reparaţia şi creşterea tisulară.

Acţiunea antalgică a electroterapiei se poate explica, cel puţin parţial, prin aceste efecte, fiecare având o influenţă mai mare sau mai mică, în funcţie de forma de curent folosită.

Această acţiune este o realitate de necontestat, verificată de perioada lungă de la introducerea acestei metode în terapie.

Efectul antialgic poate fi rezultatul acţiunii metodelor electrice asupra stimulilor nociceptori şi a receptorilor pentru durere, asupra căilor de transmitere a informaţiei prin nervi la nivel medular, asupra căilor ascendente şi descendente de transmitere a durerii şi chiar asupra centrilor supramedulari de integrare şi transformare a durerii în suferinţă.

Ca orice metodă de terapie, electroterapia antialgică este mai eficientă atunci când se cunoaşte substratul fiziopatologic al durerii, putându-se alege forma cea mai potrivită de curent şi aplicarea corectă a procedurii.

32.1. Curentul galvanic

Curentul continuu sau curentul galvanic determină în principal modificări ionice la nivelul ţesuturilor, care, la rândul lor, declanşează efecte fiziologice asupra fibrelor nervoase.

Efectul antialgic obţinut la utilizarea curentului galvanic se datorează pe de o parte acţiunii directe asupra regiunii cutanate şi subcutanate tratate, cât şi ionoforezei, respectiv a favorizării pătrunderii în ţesuturi a unor substanţe medicamentoase.

În cursul aplicării curentului continuu pe tegument, pacientul sesizează o senzaţie de furnicătură sau înţepătură, care poate ajunge până la iritaţie locală sau arsură, o dată cu creşterea intensităţii curentului. Aceasta reprezintă de fapt o excitare a receptorilor cutanaţi.

Analgezia galvanică se explică actualmente, în principal, prin **stimularea senzorială a terminaţiilor nervoase cutanate** (datorate modificărilor electrochimice) şi **acţionarea mecanismului de „poartă"**, conform teoriei lui Wall şi Melzack (1965).

Teoriile mai vechi susţineau că efectul antialgic obţinut la aplicarea curentului galvanic este rezultatul **reducerii excitabilităţii nervoase în regiunea polului pozitiv**, fenomen denumit anelectrotonus. Membranele celulare se hiperpolarizează. Încărcarea electrică pozitivă la exteriorul fibrei nervoase faţă de interior se datorează creşterii sarcinilor electrice pozitive la anod. Ca urmare scade excitabilitatea nervului. Totodată, **respingerea ionilor de H+ şi K+** din această zonă ar putea să contribuie la efectul de ameliorare a durerii (Wadsworth şi Chanmugan, 1980). Se constată că reducerea durerii se explică prin interceptarea la nivel periferic a transmiterii senzaţiei fie prin reducerea cantitativă a stimulilor dureroşi (ionii de H+, radicali liberi, modificarea ph-ului tisular etc.), fie prin creşterea pragului de excitabilitate al receptorilor datorită hiperpolarizării membranelor celulare.

Trebuie specificat totuşi că la acţiunea analgezică a curentului galvanic participă şi **efectele curentului asupra sistemului nervos central**, precum şi **asupra sistemului circulator**. S-a demonstrat, atât la animal, cât şi la om, un efect de scădere a tonusului sistemului nervos central, o scădere a reflexelor, o sedare generală în cazul aplicaţiilor de băi galvanice descendente (polul pozitiv aplicat cranial şi cel negativ caudal). În cursul galvanizării ascendente s-a remarcat un efect invers de creştere a excitabilităţii.

Totodată, curentul galvanic are o acţiune hiperemiantă, de activare a vascularizaţiei prin influenţarea fibrelor vegetative vasomotorii. În zona de aplicaţie a galvanizării se poate constata apariţia unui eritem cutanat, datorită vasodilataţiei reactive. Acesta se menţine şi după întreruperea procedurii, şi dispare lent după câteva ore, ceea ce demonstrează efectul atât asupra vaselor cutanate, cât şi asupra celor profunde musculare. Activarea circulaţiei loco-regionale prin curent galvanic determină o **creştere a irigaţiei sanguine, cu efect biotrofic** şi o **resorbţie crescută a exsudatelor şi edemelor** din zona de tratament.

Potenţarea efectului analgezic se poate obţine folosind proprietatea curentului galvanic de a favoriza pătrunderea prin bariera cutanată a diverse substanţe active farmacodinamic: ionii de calciu, magneziu, cu rol de stabilizatori ai membranei celulare, compuşi chimici ca xilina, novocaina, cu rol anestezic de suprafaţă, sau medicamente antiinflamatorii (acid acetilsalicilic, hidrocortizon acetat etc.).

Ca urmare, modalităţile de aplicare a curentului galvanic pentru obţinerea efectului analgezic sunt:

1. galvanizarea simplă cu electrozi tip placă;
2. baia galvanică hidroelectrolitică;
3. ionogalvanizarea.

Principiile de aplicare a curentului continuu sunt aceleaşi indiferent de modul de aplicare. Scopul principal este acela de a produce o densitate a curentului uniformă asupra tegumentului care acoperă zona de tratat. Aceasta se realizează fie prin aplicarea unui strat hidrofil dintr-un material absorbant, între electrod şi tegument, fie prin aplicarea curentului prin intermediul apei dintr-un container.

Se pot utiliza electrozi din materiale bune conductoare electric, de diferite dimensiuni, în funcţie de regiunea de tratat. De obicei, aceşti electrozi au formă dreptunghiulară, dar există electrozi de formă particulară, utilizaţi în anumite aplicaţii : pentru ochi – electrozi aplicaţi în ochelari speciali, pentru hemifaţă – masca Bergonie etc.

Pentru obţinerea unui bun efect analgezic este necesară şi respectarea unor regului de aplicare. Dintre acestea, cele mai importante sunt :

- polul activ, respectiv cel pozitiv, va fi aşezat pe zona de tratat ;
- pentru evitarea arsurilor cutanate este obligatorie folosirea unui strat hidrofil între electrod şi tegument ;
- intensitatea curentului aplicat se stabileşte după sensibilitatea cutanată la curent, dar nu va depăşi 0,1-0,2 mA/cm^2 de suprafaţă a electrodului. Formele acute de nevralgie necesită folosirea unor doze mai reduse (sub 0,1 mA/cm^2).
- durata unei şedinţe nu trebuie să fie sub 20-30 minute ;
- numărul şi ritmul de aplicare a şedinţelor depind de forma acută sau cronică a suferinţei algice şi variază între 8 şi 20 şedinţe, zilnic sau la două zile.

Băile galvanice permit tratarea unor regiuni mai întinse ale membrelor sau chiar a întregului corp. Această modalitate de aplicare combină acţiunea curentului continuu cu efectul termic al apei.

După suprafaţa tratată, băile galvanice pot fi patru-celulare sau generale (baia Stanger). Electrozii sunt plasaţi pe pereţii vaselor, respectiv ai unei căzi. Apa din vase trebuie să fie la o temperatură de 35-38 °C. În aceste cazuri sunt mai bine tolerate intensităţi mai mari de curent, în jur de 40 mA în baia galvanică patru-celulară şi de până la 1000-1200 mA în baia galvanică generală.

În aplicaţiile băilor galvanice se obţin alături de analgezia locală şi efectul de sedare a sistemului nervos central şi de stimulare a circulaţiei sângelui de la inimă spre periferie în cazul formei descendente.

Iontoforeza sau ionogalvanizarea este procedeul prin care se introduc în organism diferite substanţe medicamentoase cu ajutorul curentului galvanic, care le transportă prin tegument şi mucoase. Principiul constă în disocierea electrolitică a soluţiilor de substanţe farmacologice, cu transportarea anionilor şi cationilor spre electrozii cu semn contrar.

Se utilizează o gamă largă de substanţe pentru obţinerea analgeziei, iar durata de aplicare a curentului trebuie să fie mai mare decât la galvanizarea simplă pentru ca produsul farmaceutic să aibă timp să pătrundă prin tegument şi straturile subiacente. Substanţele care se aplică la anod sunt : metale (calciu, potasiu, magneziu), acetilcolină, alcaloizi (morfină, novocaină etc.), corticoizi şi altele. La catod se pot aplica halogeni (brom, clor, iod), radicali acizi (salicilic, acetic, oxalic), sărurile acizilor organici. Înainte de aplicaţie se prepară soluţiile corespunzătoare, în concentraţie relativ mică, pentru a permite disociaţia electrolitică.

O formă particulară de ionogalvanizare o reprezintă aplicaţia transorbitocerebrală. Aceasta se dovedeşte deosebit de eficientă în tratamentul sindroamelor neurastenice, sindroame migrenoase, insomnii etc. Ca soluţii medicamentoase se recomandă calciu ca sedativ al sistemului nervos în nevroze, migrene, spasmofilie, magneziu în migrene de origine vasculară, hipertensiune arterială etc.

Indicaţiile galvanoterapiei pentru efectul analgezic sunt foarte extinse, cuprinzând o gamă largă de afecţiuni :

a) suferinţe ale aparatului locomotor :
   – reumatismale : artrite inflamatorii cronice, artroze, tendinite, tenosinovite, epicondilite, bursite, mialgii ;
   – sechele posttraumatice.

b) suferinţe ale sistemului nervos:
- durere în teritoriul nervilor periferici sau centrali: nevralgia de sciatic, nevralgii intercostale, nevralgia de trigemen etc.;
- dureri la nivelul organelor de simţ: oculare (conjunctivite, irite, sclerite), otice (otoscleroze);
- sindroame nevrotice, distonii neurocirculatorii.

c) suferinţe de cauză cardiovasculară:
- tulburări de circulaţie arterială periferică: arteriopatia obliterantă, boala Raynaud, degerăturile etc.;
- flebite subacute şi cronice;
- hipertensiunea arterială în stadiile I şi II.

d) suferinţe dermatologice: eczeme, furunculoze, erizipel, acnee etc.

32.2. Curenţii de joasă frecvenţă

Curenţii cu impulsuri de joasă frecvenţă cuprind o varietate mare de curenţi, dintre care amintim: curenţii diadinamici, curenţii triunghiulari, dreptunghiulari, trapezoidali (denumiţi după forma impulsului), curenţii faradici, curenţii stohastici etc.

Bazele fiziologice

Acţiunea antalgică a curenţilor de joasă frecvenţă este rezultatul unui efect pur simptomatic în cele mai multe cazuri, dar uneori se poate interveni şi asupra mecanismului patogenic al durerii.

Impulsurile electrice de joasă frecvenţă reprezintă stimuli excitatori pentru sensibilitatea tactilă, condusă la nivel medular prin fibre aferente groase A beta. Aceşti stimuli electrici acţionează, conform teoriei lui Wall şi Melzack, închizând „poarta” la nivel medular pentru transmiterea durerii.

Teoria controlului de poartă pentru transmiterea durerii, emisă de cei doi cercetători, a fost ulterior extinsă şi modificată în concordanţă cu progresele din neurofiziologia durerii. Esenţa acestei teorii este că percepţia dureroasă este reglată de o „poartă” care poate fi deschisă sau închisă, crescând sau reducând astfel percepţia durerii prin intervenţia altor stimuli de la nervii periferici sau din sistemul nervos central. În mod specific, se crede că mecanoreceptorii cu prag redus de excitabilitate, prezenţi la nivel tegumentar, transmit impulsuri prin fibrele A beta, care trec fără a face sinapsă spre coloanele posterioare ale măduvei şi dau colaterale în cornul posterior. Aceste colaterale influenţează impulsurile dureroase transmise de la nivelul nociceptorilor prin fibrele A delta şi C, până în lamina I şi II din cornul posterior medular. Stimularea mecanoreceptorilor reduce excitabilitatea acestor celule generatoare de stimuli pentru durere, fenomen ce poartă denumirea de inhibiţie presinaptică. Impulsurile electrice au astfel capacitatea de a reduce percepţia durerii. Cei mai eficienţi în promovarea acestui mecanism al analgeziei sunt curenţii cu frecvenţe relativ mai mari, de 100-200 Hz, şi cu o intensitate redusă.

Punerea în evidenţă în SNC a receptorilor morfinici şi a peptidelor endogene (endorfine, enkefaline) a sugerat rolul lor în analgezia prin stimulare electrică periferică. Cercetările au demonstrat eliberarea de substanţe morfinomimetice endogene la nivel medular în anumite

condiții de stimulare electrică. Astfel, curenții cu impulsuri de frecvență redusă (aproximativ 2-10 Hz) și cu intensitate crescută stimulează producerea de către interneuronii din substanța gelatinoasă de enkefalină, care inhibă sistemul celulelor C din această regiune.

De asemenea, se pare că aceiași curenți cu frecvență redusă și intensitate crescută activează fibrele A delta care determină impulsuri în creierul mijlociu, și care apoi stimulează sistemele inhibitorii descendente serotoninergice. Acest circuit conduce și el la generarea de enkefalină în substanța gelatinoasă.

Totodată, stimularea electrică ajunge și la nivelul cortexului, în sensul că pacientul conștientizează senzația de furnicătură sau înțepătură. Aceasta ar putea contribui la efectul placebo care apare și în cazul altor tratamente cu scop antalgic.

Când mecanismul patogenic al afecțiunii care se exprimă clinic prin durere este bine stabilit (inflamație cronică, contractură musculară, deficit de irigație segmentară etc.), curenții de joasă frecvență pot interveni favorabil datorită efectelor lor suplimentare. Alegerea anumitor forme de curent și a frecvențelor optime conduc la vasodilatație, relaxare musculară, creșterea resorbției exsudatelor și eliminarea factorilor inflamatori locali.

Forme de curenți

Tehnica cea mai frecvent utilizată pentru ameliorarea durerii o reprezintă stimularea electrică nervoasă transcutanată – TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*). Se folosesc impulsuri dreptunghiulare cu durată în jur de 0,2 ms, cu intensitate redusă și frecvență ce poate varia între 1 și 200 Hz. Aceste impulsuri se pot obține cu aparate relativ mici, care funcționează pe bază de baterie și care pot fi folosite inclusiv la domiciliul pacientului. Este o tehnică relativ simplă, iar eficacitatea depine de respectarea anumitor reguli :

- amplasarea corectă a electrozilor ;
- alegerea frecvenței și intensității de stimulare ;
- durata mare a aplicației (ore și chiar zile).

Stimularea electrică este obținută cu ajutorul unor electrozi dintr-un material bun conducător, a căror suprafață minimă este de 4 cm^2. Aplicarea unui gel conductor permite scăderea impedanței electrod-piele și obținerea unei stimulări ce determină o senzație confortabilă.

Locul de stimulare este orientat în funcție de topografia durerii. În majoritatea cazurilor stimularea se aplică locodolente, de preferință la nivelul punctelor dureroase, dacă ele sunt prezente în durerile osteo-musculare. În multe cazuri este mai ușor de a stimula trunchiul nervos care asigură inervația unui teritoriu dureros (de exemplu, în durerile prin deaferentare).

În unele circumstanțe, stimularea locală nu este realizabilă fie pentru că ea agravează durerea, fie pentru că există o tulburare de sensibilitate. În caz de hipo- sau anestezie stimularea electrică este incorectă pentru că ea nu este decât puțin sau deloc percepută, chiar și la intensități maxime. Prezența unei alodinii sau hiperpatii antrenează o creștere imediată a durerii. Atunci se alege un teritoriu adiacent teritoriului dureros, dar a cărui inervație depinde de un metamer vecin (dureri postzosteriene) sau trunchiul nervos în raport cu zona dureroasă (leziune nervoasă periferică). Excepțional se face stimularea controlaterală sau la distanță de teritoriul dureros.

Frecvențele curentului în jur de 80-100 Hz determină o senzație continuă de furnicătură, vibrație. Frecvența joasă de 2-4 Hz, în șocuri unice sau în trenuri de impulsuri, determină o senzație discontinuă pulsatilă și se poate acompania de secuse musculare.

Pe măsură ce creşte intensitatea curentului de stimulare sunt recrutate fibre cu diametru din ce în ce mai mic. Fibrele groase A alfa şi beta sunt recrutate primele. Senzaţia evocată este tactilă. Atunci când fibrele A delta sunt excitate senzaţia devine foarte intensă, dezagreabilă şi dureroasă. De aceea intensitatea se creşte treptat, până la obţinerea unei senzaţii tactile confortabile, nedureroase. Dacă apare o senzaţie dezagreabilă, se schimbă frecvenţa sau se alege un alt loc de stimulare.

Efectul analgezic apare repede, de la debutul stimulării, persistă pe toată durata stimulării şi uneori şi după oprirea sa.

Ritmul şi durata şedinţelor este în funcţie de contextul clinic. În cazul unei dureri intermitente se recomandă utilizarea precoce şi chiar preventiv. Pentru durerea continuă există mai multe posibilităţi: utilizarea intermitentă cu orar fix, de exemplu o şedinţă de 30-60 minute, de trei ori pe zi, sau în lipsa postefectului, stimularea permanentă, toată ziua. În cazul utilizării pe termen lung se pot modifica parametrii stimulării în funcţie de evoluţia durerii.

Principalele indicaţii ale TENS cuprind:

1. dureri cronice neurologice
   A. afectări ale nervilor periferici: amputaţii, leziuni de nervi periferici, zona zoster, cauzalgie, mono- sau polinevrită etc.;
   B. atingeri radiculare: smulgerea plexului brahial, fibroarahnoidită;
2. dureri cronice reumatologice
   A. lombalgie, lombosciatică, artroze, artrite, periartrite;
   B. dureri miofasciale;
3. dureri acute
   A. posttraumatice;
   B. postchirurgicale;
   C. durerile de naştere.

Răspund de obicei bine la stimularea electrică transcutanată durerile cu topografie limitată, fixă, de intensitate moderată, care se asociază cu puţine tulburări de sensibilitate. Metoda este mai puţin eficientă pentru combaterea durerilor multiradiculare, cu o topografie întinsă, de intensitate mare şi care prezintă concomitent importante tulburări de sensibilitate (anestezie dureroasă, hiperpatie).

Numeroase studii au susţinut efectul favorabil al TENS în tratamentul durerii neurogenice (Mayer şi Fields, 1972), în durerea postoperatorie şi obstetricală (Santiesteban, 1981). Într-un studiu dublu-orb, eficacitatea metodei a fost semnificativ mai bună decât în grupul placebo, respectiv ameliorarea a fost prezentă la 48% din cazuri, faţă de 32% la grupul placebo (Thorsteinsson, 1983).

Contraindicaţiile TENS sunt destul de restrânse şi se referă la prezenţa de pacemaker, stimularea pe sinusul carotidian şi aplicaţia pe uterul gravid.

Alte tipuri de curenţi de joasă frecvenţă utilizaţi în practica clinică, dar mai puţin evaluaţi în studii ample, cum ar fi curenţii diadinamici, curenţii faradici, curenţii sinusoidali, curentul Trabert, acţionează în acelaşi mod şi pot ameliora durerea. De altfel, aparatele foarte moderne de electroterapie sunt adevărate combine capabile să furnizeze toate formele de curent şi chiar să selecteze diferite formule antalgice.

Curenţii diadinamici, introduşi în grupul metodelor de electroterapie de Pierre Bernard în primele decenii ale secolului XX, reprezintă o formulă frecvent agreată de pacienţi. Ei sunt curenţi sinusoidali monofazici, cu modificarea fazei descendente a impulsului. Există sub două forme de bază: monofazat fix, când impulsurile au o frecvenţă de 50 Hz şi difazat fix în care impulsurile au o frecvenţă de 100 Hz. Din alternanţa acestora derivă şi celelalte

Scanned with OKEN Scanner

forme de curenţi diadinamici, cu efecte fiziologice datorate stimulării nervoase senzitive şi motorii. Din acestea rezultă şi efectele terapeutice care explică larga lor utilizare:

1. ameliorarea durerii prin intervenţia controlului de „poartă", prin endorfinele şi enkefalinele stimulate neurologic şi prin îndepărtarea iritanţilor din aria respectivă datorită efectului de amplificare a circulaţiei;
2. reducerea inflamaţiei şi a tumefacţiei prin activarea pompei musculare şi creşterea circulaţiei locale;
3. reducerea tonusului simpatic local cu vasodilataţie consecutivă şi eliberarea de substanţe histamin-like.

Pentru ameliorarea durerii se recomandă utilizarea iniţială pentru 1-2 minute a formei difazat fix, urmată de aplicarea 2-5 minute a formelor modulate de scurtă perioadă sau lungă perioadă (Rennie, 1988).

Indicaţiile curenţilor diadinamici sunt aceleaşi cu cele ale TENS, cu excepţia aplicaţiilor pe zonele cu osteosinteză sau cu procese neoplazice.

Când suferinţa algică se însoţeşte de tulburări vegetative periferice importante (de exemplu, în sindroamele algoneurodistrofice), electroterapia poate interveni şi prin blocajul ganglionar sau vegetativ loco-regional. Acest obiectiv se poate realiza cu ajutorul curenţilor de joasă frecvenţă de formă exponenţială, cu durată de 10 ms şi frecvenţă de 6-8 stimuli/s. Intensitatea curentului va fi mică, iar durata de aplicaţie de 20-30 minute.

Pentru a influenţa durerea la nivel cortical, se poate folosi efectul de stimulare optică al joasei frecvenţe, în aplicaţie frontală sau bioculară şi cu închiderea circuitului cervical sau lombar. Se foloseşte intensitatea care determină apariţia fosfenelor. Inhibarea senzorială va facilita intensificarea recepţiei semnalului vizual. Repetarea regulată, cu o anumită frecvenţă a acestui semnal duce la un proces de inhibiţie activă a cortexului.

Tot pentru a obţine o relaxare a SNC, cu efecte simpaticolitice, se pot face aplicaţii de curenţi de formă trapezoidală, cu pantă de 10-20 ms, durata impulsului de 20-30 ms şi frecvenţa de 8-10 stimuli/s. Intensitatea este până la apariţia fosfenelor, iar durata procedurii de 20-30 minute.

32.3. Curenţii de medie frecvenţă

Media frecvenţă, utilizată pentru efectul său antalgic, aduce avantajul pătrunderii mai în profunzimea structurilor subtegumentare.

Principiile intervenţiei mediei frecvenţe asupra fenomenului algic sunt comune cu cele prezentate pentru joasa frecvenţă. O eficienţă aparte o are media frecvenţă în durerile periferice, care se nasc din dezechilibre musculare (posturi antalgice prelungite, contracturi musculare reflexe etc.). În aceste dureri se pot utiliza curenţii de medie frecvenţă pură de 10.000 Hz sau curenţii interferenţiali. Aceştia din urmă sunt foarte larg utilizaţi în practică, rezultând din încrucişarea deasupra zonei de tratat, a doi curenţi de medie frecvenţă cu un decalaj de 0-100 Hz între ei. În zona de intersecţie se obţine un nou curent a cărui amplitudine variază cu o frecvenţă între 0 şi 100 Hz. Absenţa efectelor polare conjugată cu fenomenul disocierii pragurilor (pragul sensibilităţii dureroase creşte în timp ce pragul de excitabilitate neuro-musculară scade) permite aplicarea de intensităţi mai mari, capabile de a induce contracţii musculare puternice şi indolore. Aceşti curenţi trec mai uşor prin ţesuturi, datorită impedanţei reduse faţă de impulsurile electrice foarte scurte ale mediei frecvenţe, şi în acelaşi timp stimulează structurile nervoase datorită modulaţiei de amplitudine.

Tehnica obţinerii curenţilor interferenţiali a fost imaginată de Hans Nemec în Viena, în urmă cu peste de 50 ani, dar a fost utilizată mai intens în ultimele decenii, o dată cu dezvoltarea aparaturii utilizate în fizioterapie.

Curenţii interferenţiali sunt utilizaţi cel mai frecvent pentru ameliorarea durerii prin intermediul următoarelor mecanisme principale:

- activarea controlului de „poartă" al durerii prin stimularea fibrelor aferente groase, atunci când frecvenţa de variaţie a amplitudinii este în jur de 100 Hz;
- activarea fibrelor A delta şi C cu eliberarea de enkefalină şi endorfină, atunci când decalajul dintre circuite este de 10-25 Hz;
- frecvenţele înalte, peste 50 Hz, pot conduce la blocarea fiziologică temporară a fibrelor nociceptive subţiri;
- creşterea circulaţiei sanguine locale şi favorizarea resorbţiei, cu îndepărtarea iritanţilor chimici şi diminuarea presiunii locale, când decalajul variază între 0 şi 100 Hz;
- efectul placebo al aplicaţiei tehnice particulare a curenţilor interferenţiali.

Indicaţiile tratamentului analgezic folosind curenţi interferenţiali sunt multiple şi variate:

- afecţiuni ale aparatului locomotor:
  - stări posttraumatice;
  - afecţiuni reumatismale: artrite, artroze, periartrite, mialgii;
  - schele algo-paretice ale membrelor;
- afecţiuni vasculare periferice: tulburări de circulaţie arterială, venoasă, limfatică;
- afecţiuni ginecologice: metroanexite, parametrite, anexite, dismenoree;
- afecţiuni ale organelor interne: gastrite, hipertonii intedtinale, dischinezii biliare etc.

Contraindicaţiile se rezumă la afecţiuni febrile, neoplazii, inflamaţiile purulente, prezenţa de peacemaker.

32.4. Undele scurte

Reprezintă gama de curenţi de înaltă frecvenţă folosiţi în tratamentul durerii datorită efectului lor endotermic profund. Afecţiunile inflamatorii cronice, contracturile musculare vechi generatoare de durere răspund foarte bine la aplicarea locală de căldură. Pe lângă procedurile de termoterapie locală, acelaşi efect de încălzire a ţesuturilor, mai ales de profunzime, se poate realiza cu ajutorul undelor scurte. Spre deosebire de procedurile în care căldura este adusă corpului din mediul extern, această formă de terapie produce încălzire tisulară profundă nemijlocită, având efect prelungit în timp.

Efectele vasodilatatorii, miorelaxant-antispastic şi de creştere a metabolismului local participă la acţiunea antalgică a undelor scurte.

O precauţie deosebită trebuie avută în cazul afecţiunilor hemoragipare, ca şi în formele subacute de boală care se pot agrava sub efectul căldurii generate în ţesuturi.

32.5. Ultrasunetele

Vibraţiile mecanice de înaltă frecvenţă, de 500-3.000 kHz, poartă denumirea de ultrasunete. Aparatele utilizate în fizioterapie furnizează ultrasunete cu frecvenţa de 800-1.000 kHz.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele analgezice ale ultrasunetelor sunt rezultatul declanşării mecanismului de „poartă" al durerii de către vibraţiile mecanice, care acţionează ca stimuli pentru fibrele aferente groase, mielinizate A beta. Totodată, analgezia derivă şi din efectele miorelaxant, hiperemiant, vasculotrofic şi rezorbtiv ale acestei forme de terapie. Se pare că acestea se realizează în principal prin efectul simpaticolitic al ultrasunetelor. Aceste ipoteze explică beneficiile obţinute de aplicaţiile reflexe pe ganglionii simpatici loco-regionali, precum şi de-a lungul arterelor mari, cu acţiune pe plexurile simpatice însoţitoare.

Pătrunderea unui medicament prin piele în ţesuturile subcutanate sub influenţa ultrasunetelor poartă denumirea de ultrasonoforeză. Capacitatea vibraţiilor de înaltă frecvenţă de a accelera absorbţia substanţelor prin tegument a fost folosită începând cu a doua jumătate a secolului al XIX-lea.

Efectele ultrasonoforezei sunt rezultatul combinaţiei dintre efectul particular al medicaţiei folosite şi efectul ultrasunetelor.

Preparatele farmaceutice folosite sunt diverse, aplicate sub formă de gel sau cremă pe suprafaţa capului traductor sau direct pe zona de tratat, constituind mediul de contact. Cele mai uzuale preparate sunt hidrocortizonul acetat, salicilaţii, dar şi alte antiinflamatoare nesteroidiene, anestezice locale etc.

Aria indicaţiilor terapeutice ale ultrasunetelor s-a lărgit considerabil în ultimele decenii prin aprofundarea modului de acţiune al acestei terapii. Pentru efectul antalgic ultrasunetele sunt folosite cu succes în:

- sindroame algice la nivelul aparatului locomotor: afecţiuni reumatismale, posttraumatice, ortopedice etc.;
- sindroame algice neurologice: nevralgii şi nevrite, sechele postherpes Zoster, sindroame spastice şi hipertone de cauză piramidală şi extrapiramidală;
- sindroame algice de cauză circulatorie: arteriopatia obliterantă, sindrom Raynaud etc.;
- sindroame algice prin suferinţa organelor interne: bronhopatii cronice, gastrite, constipaţie cronică, diskinezii biliare, ginecopatii.

Utilizarea concomitentă a ultrasunetelor şi a curenţilor de joasă frecvenţă, în special curenţi diadinamici, conduce la potenţarea efectelor obţinute cu fiecare formă de terapie în parte. S-a constatat o amplificare a efectelor analgezic şi hiperemiant. Indicaţiile terapeutice ale acestei metode cuprind: sindroamele dureroase vertebrogene, bursitele, tendinitele, artritele şi artrozele reactivate, sechelele posttraumatice ale părţilor moi, sindromul dureros miofascial, în acest ultim caz aplicaţia pe punctele trigger având o eficienţă deosebită.

32.6. Fototerapia. Radiaţiile infraroşii

Variate forme de căldură superficială sunt utilizate pentru ameliorarea durerii. Dintre acestea sunt folosite mai frecvent în practică radiaţiile infraroşii.

Deoarece efectele calorice sunt exprimate preponderent la nivel cutanat, mecanismul implicat în combaterea durerii pare să fie în special reflex. Astfel, stimularea receptorilor senzoriali poate activa mecanismul controlului de „poartă" al durerii. Spasmul muscular, care se asociază cu durere, este şi el diminuat de căldura superficială. În plus, s-a sugerat că, cel puţin parţial, efectul analgezic se datorează evacuării metaboliţilor producători de durere prin efectul de activare a circulaţiei locale.

Scanned with OKEN Scanner

32.7. Ultravioletele

Lumina influenţează în mare măsură sistemul neurovegetativ. Radiaţiile ultraviolete acţionează asupra sistemului nervos vegetativ prin scăderea reflexă a tonusului simpatic; alţi autori consideră că ultravioletele au efect de excitare a componentei parasimpatice prin mediatorii de tip histaminic eliberaţi, determinând vasodilataţie.

Asupra sistemului nervos periferic, razele ultraviolete au efect de scădere a excitabilităţii şi sensibilităţii dureroase cu analgezie mai accentuată la doze mari, prin acţiune asupra filetelor simpatice vasomotoare din derm, precum şi printr-o serie de reflexe cu punct de plecare tegumentar.

De altfel, acest efect este demonstrat de rezultatele aplicaţiilor de ultraviolete într-o serie de nevralgii (sciatice, intercostale etc.).

32.8. Terapia laser

Utilizarea laserului în fizioterapie datează abia din ultimile decenii ale secolului XX. Datorită eficienţei lor bune, s-au extins în practică laserele de mică putere, care determină o încălzire nesemnificativă a ţesuturilor.

Radiaţia laser este absorbită de ţesuturi şi determină o încălzire atunci când are o intensitate suficientă, dar prezintă concomitent şi efecte biologice specifice.

Terapia laser este folosită pentru ameliorarea durerii în multe tipuri de afecţiuni acute sau cronice. Poliartrita reumatoidă, artrozele, periartritele şi aspecte variate ale durerii la nivelul coloanei vertebrale beneficiază de această metodă terapeutică (England, 1988).

Durerea neurogenică (trigeminală, nevralgia postherpetică etc.) a fost ameliorată la unii pacienţi prin aplicaţiile laser (Walker, 1983). Aceasta se consideră că a fost rezultatul intervenţiei laser-terapiei în metabolismul serotoninei.

Durerea este tratată cu succes şi prin aplicaţiile de laser pe punctele trigger sau pe punctele de acupunctură (King, 1990).

Continuă să existe totuşi numeroase îndoieli privind eficienţa reală a tratamentului laser, unii cercetători nereuşind să evidenţieze experimental efectele aplicaţiilor laser în combaterea durerii.

32.9. Câmpurile magnetice de joasă frecvenţă

Orice curent electric produce un câmp magnetic corespunzător. Nu se cunosc cu siguranţă căile prin care un câmp magnetic reacţionează cu ţesuturile vii, dar proprietăţile curative ale acestuia reprezintă o realitate verificată în practică.

Câmpurile magnetice de joasă frecvenţă pot influenţa echilibrul ionic al celulelor, modificând permeabilitatea membranelor celulare, şi antrenează reacţii de tip catabolic sau anabolic. Aceste acţiuni nespecifice conduc în final la efecte terapeutice. Studiile experimentale dar şi cele clinice au demonstrat efectul sedativ, simpaticolitic, trofotrop al câmpurilor magnetice în regim continuu, în timp ce formele întrerupte determină stări de excitaţie, cresc tonusul simpaticului şi sunt ergotrope.

Scanned with OKEN Scanner

Aplicaţiile pot fi generale, folosind două bobine circulare : una cervicală şi una lombară, fixate pe zonele reflexogene, şi două bobine paralelipipedice localizatoare, la nivelul membrelor inferioare. Când efectul trebuie focalizat pe organul sau segmentul tratat, se utilizează bobinele localizatoare.

Rezultatele bune ale terapiei cu câmpuri magnetice de joasă frecvenţă se pare că se datoresc în special reducerii contracturii musculare antalgice şi creşterii pragului cortical la durere. Ca urmare, domeniile de aplicare sunt numeroase :

- afecţiuni reumatismale ;
- sechele posttraumatice : plăgi, entorse, luxaţii, fracturi (accelerează consolidarea) ;
- afecţiuni neuropsihice : nevroze, distonii neurovegetative, sindroame spastice ;
- afecţiuni cardiovasculare : trombangeita obliterantă, arterite etc. ;
- afecţiuni respiratorii ;
- afecţiuni digestive ;
- afecţiuni ginecologice ;
- afecţiuni endocrine.

Pe măsură ce se vor înregistra progrese în înţelegerea mecanismului de intervenţie al câmpurilor magnetice se aşteaptă ca aria de utilizare a acestei metode de terapie să se extindă şi să fie totodată folosită mai eficient în combaterea fenomenelor care generează durere.

În concluzie, electroterapia se dovedeşte un instrument valoros în combaterea fenomenului algic, aducând în acelaşi timp avantajul, deloc de neglijat, al absenţei efectelor adverse. Alegerea corectă a formei de electroterapie, a parametrilor de utilizare şi a locului de aplicaţie reprezintă condiţii strict necesare pentru reuşita deplină a acestui tratament.

Bibliografie selectivă

1. De Domenico, G. – „Pain relief with interferential current", *Aust. J. Physiother.*, 1982, 28.
2. England, S. – „Introduction to mid laser therapy", *Physiotherapy*, 1988, 74, pp. 100-102.
3. Forster, A., Palastanga, N. – *Claxyton's Electrotherapy : Theory and Practice*, 9th ed., Bailliere Tindall, London, 1985.
4. Frampton, V. – „Transcutaneous electrical nerve stimulation and chronic pain. Pain : Management and Control in Physiotherapy", *Heinemann Medical Books*, London, 1988.
5. King, C.E. – „Low level laser therapy : a review", *Lasers Med. Sci.*, 1990, 4, pp. 141-150.
6. Kiss, I. – *Fiziokinetoterapia şi recuperarea medicală*, Editura Medicală, Bucureşti, 1999.
7. Low, J., Reed, A. – *Electrotherapy Explained – Principles and Practice*, Butterworth-Heinemann, Ltd., Oxford, 1992.
8. Meyer, G.A., Fields, H.L. – „Causalgia treated by selective large fiber stimulation of pheripheral nerves", *Brain*, 1972, 95, pp. 163-168.
9. Rădulescu, A. – *Electroterapie*, Editura Medicală, Bucureşti, 1993.
10. Rennie, S. – „Diadynamic current therapy", *Current Physical Therapy*, Toronto, 1988, pp. 207-211.
11. Santiesteban, A. – „Applications of transcutaneous electrical nerve stimulation for post-operative, cardiopulmonary and obstetric patients", *Electrotherapy*, London, 1981.
12. Thorsteinsson, G. – „Electrical stimulation for analgesia", *Therapeutic Electricity and Ultra-violet Radiation*, Baltimore, 1983.
13. Wadsworth, H., Chanmugan, A.P.P. – *Electrophysical Agents in Physiotherapy*, Marrickville, Australia : Science Press, 1980.
14. Walker, J. – „Relief from chronic pain by low power laser irradiation", *Neurosci. Lett.*, 1983, 43, pp. 339-344.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 33

PLACEBOTERAPIA DURERII

Ostin C. Mungiu

33.1. Placeboanalgezie și placebomanipulare

În volumul *Algeziologie generală* am încercat să prezentăm circuitele neuronale implicate în modularea senzaţiei dureroase la mamifere.

Trebuie însă subliniat că, la om, există posibilitatea unei modulări mai complexe, datorată factorilor psihologici cum ar fi credinţa, speranţa, starea de conştienţă, toate acestea determinând modificări în percepţia durerii.

Dorinţa puternică a pacientului de a-şi calma durerile şi încrederea în tratamentul aplicat implică un răspuns analgezic care se datorează parţial factorilor psihologici, constituind *placeboanalgezia*.

Aceasta se observă clar în situaţiile în care pentru un pacient care are dureri se repetă aceleaşi manevre ca în cazul unui tratament anterior cu analgezice, mai puţin administrarea unui analgezic adevărat. În acest din urmă caz sunt mobilizaţi numai factorii psihologici, procedeul fiind în fapt *o placebomanipulare* (6).

Aprecierea cu metode obiective a efectului placebo în analgezie nu este uşoară, majoritatea studiilor dublu-orb păcătuind prin lipsa unei comparaţii între lotul care a primit placebo şi un lot netratat (de nivel bazal). Diferenţa de intensitate a durerii dintre aceste loturi ar oferi adevărata măsură a efectului placebo atât la grupuri, cât şi la indivizi izolaţi. Fără o astfel de comparaţie este dificil să apreciem exact dacă un tratament placebo determină un efect semnificativ.

De altfel, placeboreactivitatea diferă în funcţie de tipul de durere şi de momentul aplicării tratamentului (de exemplu, aplicarea unui tratament placebo antimigrenos când criza a ajuns la apogeu are mai multe şanse de răspuns pozitiv decât la începutul ei).

Pentru a se obţine rezultate comparabile sunt necesare numeroase trialuri în care să se folosească metodologii asemănătoare. Fără îndoială însă că astfel de studii ridică probleme teoretice, practice şi etice, deoarece, în condiţiile experimentării îndelungate pe aceiaşi pacienţi, se vor înregistra probleme de costuri, consum de timp şi, mai ales, stresarea pacienţilor.

Procentul de 33% pacienţi placeboreactivi ce apare în numeroase texte de referinţă este considerat de unii autori un mit ce trebuie spulberat, deoarece diversele studii efectuate dau cifre extrem de variate (de la 1 la 100%), ceea ce nu permite stabilirea unei corelaţii între răspunsul placebo şi personalitatea individului (6).

Cercetările efectuate de Price *et al.* (5) cu studii dublu-orb în care s-a urmărit analgezia după administrarea la pacienţi cu sindrom dureros regional complex tip I (CRPS – I) a unui

anestezic local la nivelul ganglionilor simpatici, comparativ cu administrarea de ser fiziologic, au demonstrat un efect placebopozitiv net.

Fiecare pacient a primit la intervale rezonabile anestezicul sau serul fiziologic şi şi-a apreciat analgezia pe o scară vizuală analoagă, precum şi pe carnete de înregistrare a durerii. La utilizarea serului fiziologic, răspunsul pozitiv a fost de 69%, iar la anestezicul local – de 74%.

Interesant a fost faptul că la administrarea serului fiziologic analgezia s-a instalat *mai repede*, dar efectul analgezic a fost *mai de durată* la anestezicul local (5).

Autorii nu neagă faptul că, din cauza procedurii de administrare, efectul s-ar putea datora parţial şi analgeziei de stres.

Pe de altă parte, există observaţii ce tind să demonstreze că dacă se utilizează un tratament în premieră şi se utilizează o cale mai puţin invazivă decât cea menţionată anterior (de exemplu, o simplă injecţie i.v.), placeboanalgezia nu se manifestă (Price, 1986) (4).

33.2. Teorii asupra placeboanalgeziei

S-au propus mai multe teorii care să explice placeboanalgezia. Acestea, deşi diferite, nu vin în contradicţie unele cu altele şi ar putea reprezenta aspecte diferite ale aceluiaşi fenomen.

1. Potrivit cu *teoria anxietăţii*, placeboanalgezia se datorează reducerii anxietăţii, cu efecte pozitive asupra componentei afective a durerii.
2. *Teoria cognitivă* sau *teoria răspunsului anticipativ* este datorată anticipării diminuării durerii. Cu alte cuvinte, speranţa unui rezultat pozitiv declanşează mecanisme care vor influenţa percepţia dureroasă.
3. *Teoria condiţionării* sugerează că placeboanalgezia ar fi un răspuns condiţionat ca urmare a asocierilor repetate între un stimul condiţionat (de ex., forma şi culoarea comprimatelor de aspirină) şi un stimul necondiţionat (substanţa activă din aspirină).

33.3. Mecanisme implicate în placeboanalgezie

1. *Mecanismul condiţionării pavloviste* consideră analgezicele clasice (de exemplu, aspirina, morfina) stimuli necondiţionaţi, iar stimulii asociaţi cu reducerea simptomelor neplăcute – stimuli condiţionaţi (de exemplu, comprimatul, seringa, aparatura utilizată şi chiar medicul). După asocieri repetate, aplicarea stimulului condiţionat produce acelaşi efect ca şi analgezicul clasic.
2. *Speranţa şi dorinţa de calmare a durerii* sunt consideraţi factori importanţi pentru placeboanalgezie, acţionând asupra comportamentului faţă de durere. Se ia în calcul dorinţa pacientului de a confirma promisiunile medicului de calmare a durerii, dar nu se exclud nici mecanismele care ar declanşa o modulare descendentă a transmisiei stimulului dureros.
3. Unele studii considerate clasice arată că placeboanalgezia este mediată de *sistemul opioid endogen* (3). Există cel puţin trei argumente care susţin mediaţia placeboanalgeziei prin sistemul opioidergic endogen. Cu alte cuvinte, anticiparea unui efect analgezic este capabilă să declanşeze eliberarea de opioizi endogeni.

Primul argument este oferit de o serie de studii cu naloxon, un antagonist opioid. Prin administrarea de naloxon pe parcursul unui tratament placebo, răspunsul placebo va fi

blocat total sau parţial. Un studiu recent (1) a demonstrat că gradul blocării depinde de procedeul utilizat pentru inducerea răspunsului placebo. Dacă sunt implicaţi factori cognitivi (anticipare, speranţă), blocada prin naloxon este totală. În schimb, prin realizarea condiţionării (administrări repetate de analgezice), blocada este totală atunci când stimulul condiţionant este un medicament opioid, şi parţială când stimulul condiţionant este un medicament neopioid. S-a conchis că placeboanalgezia are probabil componente diferite opioide şi neopioide, iar factorii cognitivi şi condiţionarea de tip pavlovist se echilibrează pe diferite căi în realizarea placeboanalgeziei.

Un al doilea argument relativ la faptul că efectul placebo activează sistemul opioid endogen este constituit de antagoniştii de colecistokinină. Relativ recent s-a demonstrat (Benedetti, 1996) şi rolul colecistokininei (CCK) în placeboanalgezie, în sensul că blocarea receptorilor acesteia potenţează efectul placebo. Deoarece CCK este un inhibitor cunoscut al efectelor analgezice date de opioizii endogeni şi exogeni, efectele de potenţare ale placeboanalgeziei cu antagonişti ai CCK ar implica totuşi sistemul opioid (2).

Al treilea argument al implicării opioizilor endogeni în analgezie este legat de reacţiile adverse tipice ale opioizilor – s-a descris recent apariţia unei placebo-depresii respiratorii. Interesant este faptul că acest placebo-răspuns respirator poate fi blocat în totalitate de naloxon.

Există cel puţin două consecinţe importante ale acestor studii în practica clinică. Primul ar fi variabilitatea răspunsului la tratamentul analgezic, iar a doua este legată de posibilitatea reducerii dozelor în medicaţia analgezică prin exploatarea efectului de placeboanalgezie.

Orientările actuale ţin seama de criteriile etice, dar consideră placebomanipularea utilă atunci când se pot influenţa în bine factori ca „dorinţa de calmare a durerii" sau „speranţa de alinare a durerii". De altfel, aceşti factori par a fi implicaţi esenţial şi în cazul multor terapii nefarmacologice, ca hipnoza, stimularea electrică, tehnicile chirurgicale, acupunctura şi altele.

Bibliografie selectivă

1. Amanzio, M., Benedetti, F. – „Neuropharmacological dissection of placeboanalgesia: expectation-activated opioid systems *versus* conditioning-activated specific subsystems", *Neurosci. J.*, 1999, 19, pp. 484-494.
2. Benedetti, F. – „The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecistokinin antagonist proglumide on placeboanalgesia", *Pain*, 1996, 64, pp. 535-543.
3. Grevert, P., Goldstein, A. – „Placeboanalgesia, naloxone and the vole of endogenous opioids", in L. White *et al.*, *Placebo : Theory, Research and Mechanisms*, Guilford Press, New York, 1985.
4. Price, D.D., Narkins, S.W., Rafii, A., Price, C. – „Asimultaneons comparison of fentanyl's analgesic effects on experimental and clinical pain", *Pain*, 1986, 24, pp. 197-203.
5. Price, D.D., Longs Wilsey, B. *et al.* – „Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected intosimpathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients", *Clin. J. Pain*, 1998, 14 (3), pp. 216-226.
6. Price, D.D. – *Psychogical Mechanism of Pain and Analgesia*, IASP Press, Seattle, 1999.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 34

STRATEGII FARMACOANALGEZICE PENTRU MILENIUL AL TREILEA

Ostin C. Mungiu

Efervescenţa cercetărilor cu privire la fiziologia şi fiziopatologia senzaţiei dureroase s-a soldat nu numai cu îmbogăţirea cunoştinţelor în aceste discipline, ci şi cu identificarea unor căi noi de abordare a obţinerii de noi agenţi farmacologici cu acţiune analgetică. Insuficienţa şi mai ales imperfecţiunile analgezicelor existente îi determină pe cercetători – şi, de regulă, în spatele acestora, marile companii farmaceutice – să investigheze noi căi şi posibilităţi de obţinere a unor analgezice cât mai eficiente şi, în măsura posibilului, cu un minim de efecte adverse. Deoarece ca farmacologi manifestăm acel optimism prudent care ne determină să apreciem că suntem departe de medicamentul ideal, totuşi nu putem să nu apreciem progresele făcute şi „risipa" de fonduri şi inteligenţă investite în această direcţie.

În cele ce urmează, vom trece în revistă principalele direcţii strategice farmacoterapeutice care, în concordanţă cu regulile dezvoltării unui produs farmaceutic original, vor furniza pieţelor farmaceutice analgezicele începutului de mileniu.

Zone cu potenţial farmacologic pentru analgezie

Din necesităţi de sistematizare, considerăm că se poate vorbi de strategii:

A. la nivelul receptorilor;
B. la nivelul enzimatic;
C. la nivelul canalelor ionice;
D. la nivelul genelor.

A1 – Receptorii pentru opioizi

Se caută agenţi echivalenţi ca potenţă cu morfina, dar cu efecte adverse mai reduse. Antagonişti ai receptorilor δ, κ şi μ se găsesc în diferite faze de experimentare.

Pentru antagoniştii κ la care cercetarea a ajuns în faza clinică au apărut limitări datorită efectelor diuretice şi psihomimetice. Se fac eforturi şi pentru identificarea unor antagonişti ai receptorului „orfan" ORL pentru nociceptină.

A2 – Receptorii pentru acizi aminaţi excitatori

Cercetări intense asupra antagoniştilor receptorilor NMDA sunt în curs. Unii produşi dovediţi toxici au fost abandonaţi (de exemplu, MK-801), alţii au ajuns în clinică (Ketamina, dextromelorfan – utilizaţi pentru prevenirea durerilor postoperatorii). Efectele adverse sunt încă prezente (cefalee, efecte psihomimetice ş.a.).

Sunt în curs de experimentare şi antagonişti ai receptorilor AMPA, metabotropic şi ai glicinei.

Scanned with OKEN Scanner

A3 – Receptorii pentru prostaglandine şi leukotriene

Sunt în cercetare antagonişti ai receptorilor PGE2 şi PGI2 (de exemplu, US 5512561/ Searle) sau pentru receptorii PGE2 şi LTB4 (un derivat pirazolic cu nume de cod WO 9614302).

A4 – Receptorii pentru neurokinine

Neurokininele includ substanţa P, neurokininele A şi B. Substanţa P acţionează pe receptorul NK1 şi obţinerea de antagonişti ai acestor receptori nu a îndreptăţit speranţele până acum. Sunt în lucru noi derivaţi, cum ar fi RP 100893 şi KLY 903870, potenţial utili în durerile inflamatorii, neuropatice, migrene.

Neurokinina A acţionează la nivelul receptorului NK2 pe care se testează antagonistul SR 48968.

A5 – Receptorii pentru NGF (factorul de creştere nervoasă)

Se experimentează derivaţi ce cuprind un complex receptor trkA – imunoglobulină cu rol de a fixa NGF. Rezultate bune au fost obţinute la nivel periferic, dar se urmăreşte obţinerea unui astfel de antagonist care să acţioneze la nivel central.

A6 – Receptorii pentru bradikinină

Bradikinina acţionează prin intermediul receptorilor B1 şi B2.

Cercetătorii caută un antagonist care să blocheze ambii receptori, deoarece amândoi sunt implicaţi în procesele algogene.

Deocamdată sunt în diverse faze de studiu antagonişti B1 (Arg9, Leu8BK) şi B2 (NCP 17731, HOE 140; CP 0127) de natură peptidică şi unul nepeptidic, WIN 84338. Se speră că antagoniştii B1 vor fi utili în tratamentul durerii centrale.

A7 – Receptorii pentru adenozină

Analogii de adenozină administraţi intratecal determină analgezie prin intermediul receptorilor A1 (se inhibă eliberarea de aminoacizi excitatori). Un agonist A1 (UP 202-58) este în studiu. Întrucât receptorii A2 au efect hiperalgeziant în periferie, se caută antagonişti potenţial analgezici ai acestui tip de receptor.

A8 – Receptorii pentru colecistokinină

Implicată atât în modularea mesajului nociceptiv, cât şi în fenomenul de toleranţă, colecistokinina este ţinta mai multor grupe de studiu. În afara inhibitorilor de endopeptidaze, şi un antagonist al receptorului CCKB (WO 9604254) s-a dovedit a potenţa acţiunea morfinei. Se fac deja studii clinice în durerea neuropată.

A9 – Receptorii monoaminergici

Pentru tratamentul migrenei se investighează agonişti ai receptorului 5HT1D (Las 31416) şi 5HT1F (Ly 334370).

Agonişti ai receptorului δ2 medulari (cu acţiune antinociceptivă) sunt în studiu (dexmedetomidina).

Se caută de asemenea agonişti dopaminergici D1 şi D2 potenţial analgezici.

A10 – Receptorii colinergici

Au fost investigaţi agonişti muscarinici şi nicotinici (ABT 418, epibatidina) care s-au oprit în diverse stadii experimentale datorită efectelor adverse importante.

A11 – Receptorii cannabinoidergici

Clonarea recentă a receptorilor cannabinoidergici a permis studierea lor atentă, mai ales că există observaţii clinice în legătură cu capacitatea cannabisului de a calma durerile cronice, mai ales cele din colonul iritabil.

Aceasta a deschis drumul pentru obţinerea unor cannabinoidomimetice lipsite de efectele psihotrope ale substanţei de bază.

A12 – Antagoniştii receptorului ETA

Recent (*Pain Clinical Upates*, iunie 2002) s-a demonstrat acţiunea de blocare a hiperalgeziei din cancer, cu ajutorul antagoniştilor receptorului pentru endotelină (ETA).

B1 – Inhibitorii de ciclooxigenază tip 2

Se fac studii intense pentru identificarea de agenţi inhibitori cât mai specifici ai ciclooxigenazei inductibile (COX2). Au ajuns în clinică molecule deosebit de promiţătoare cum sunt meloxicamul, cele coxib, rofecoxib, flusolide.

B2 – Inhibitorii de enkefalinaze

Au fost trataţi într-un subcapitol anterior (v. c. 10.1.1.1.7).

B3 – Inhibitorii de NO sintază

Se pare că ţinta trebuie să fie NO sintetază inductibilă, care se găseşte la nivelul fibrelor nociceptive.

Există deja un derivat (HP 228) care a trecut de experimentările preclinice şi se află în stadiu clinic.

C. Inhibitori sau activatori ai canalelor ionice

Se cercetează în prezent:

- antagonişti ai canalelor de sodiu plecându-se de la moleculele unor anestezice locale sau antidepresive;
- activatori ai canalelor de potasiu;
- inhibitori ai canalelor de calciu (SNX-III, blocant specific al tipului N de canal implicat în modularea durerii la nivel spinal) (Gohil, 1993; Malmerg, 1994).

D1 – Gena DREAM

La începutul anului 2002, în revista *Cell*, cercetători de la Universitatea din Toronto au făcut publică descoperirea unui mecanism genetic implicat în modularea durerii, mecanism care ar putea conduce la un nou mod de abordare a managementului durerii.

Grupul condus de Joseph M. Penninger a demonstrat că o proteină calciu sensibilă, numită DREAM (*downstream regulatory element antagonistic modulator* – modulator antagonist al elementului reglator situat în aval de genă), determină sinteza unei proteine care deprimă aparatul genetic capabil să citească codul ADN pentru dinorfină. Ca urmare, se constată o scădere a producerii acestei endorfine, moleculă care se eliberează ca răspuns la durere sau stres. Urmează ca cercetătorii să-şi concentreze eforturile pentru obţinerea unor agenţi farmacologici care ar putea stopa capacitatea genei DREAM de legare la ADN sau ar putea preveni producerea acestei gene.

Şi lista rămâne deschisă...

După cum se poate aprecia – multe direcţii, dar puţine realizări – până în prezent, pe plan farmacologic.

Dat fiind numărul mare de mediatori implicaţi şi complexitatea relaţiilor dintre aceştia, trebuie să ne întrebăm dacă este un real câştig să identificăm agenţi cât mai specifici, dacă nu ar fi cazul să folosim asociaţii ale mai multor agonişti sau antagonişti şi în final dacă nu ar fi cazul să căutăm o modalitate nouă, complet diferită, de a aborda terapia durerii.

Atât timp cât există **DURERE**, nu trebuie precupeţit nici un efort în scopul alinării acesteia.

Contents

Contributors (in alphabetical order) 31

Foreword 35

Abbreviation index 37

CHAPTER 1
ALGEZIOLOGIY: DEFINITION, CLASSIFICATION, TERMS
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 41

1.1. CLASSIFICATION 41

CHAPTER 2
THE NEUROANATOMY OF PAIN
(Prof. Dr. Dan Ştefan Antohe, Lecturer HoraŢiu Varlam) 45

2.1. INTRODUCTION 45
2.2. RECEPTORS FOR THE PROTOPHATIC SENSITIVITY 45
2.2.1. Skin Nociceptors 46
2.2.2. Profound Nociceptors 47
2.2.3. Visceral Nociceptors 47
2.2.4. The Periphery Sensitization and the Primary Hyperalgezia 48
2.2.5. The Central Sensitization and the Secondary Hyperalgezia 48
2.3. THE AFFERENT PERIPHERY NEURON 49
2.3.1. The Primary Neuron 49
2.3.2. The Main Functional Features of A-Delta and C Fibers 50
2.4. THE MEDULLAR RELAY 50
2.4.1. The Functional Organization of the Posterior Horn 50
2.4.2. The Medullar Analgesic System 52
2.4.3. The Medullar Relay Topography 55
2.5. PAIN'S PATHWAYS 55
2.5.1. The Anterolateral System 55
2.5.1.1. Generalities 55
2.5.1.2. The Neospinothalamic Tract 57
2.5.1.3. The Paleospinothalamic Tract 57
2.5.1.4. Other Fibers of the Anterolateral System 57
2.5.2. The Trigeminothalamic System 57
2.5.3. The Spinocervicothalamic Tract 58
2.5.4. Extrathalamic Pathways 58
2.5.5. Visceral Pain Routes 58
2.6. THE THALAMIC RELAY 60
2.6.1. Ventral Posterior Nucleus 60
2.6.2. Ventral Anterior Nucleus 60
2.6.3. Intralaminar Nuclei 60
2.6.4. Posterior Nuclei 61
2.7. THE CEREBRAL CORTEX OF PAIN 61

Scanned with OKEN Scanner

2.7.1. Cortical Localizations 61
2.7.2. Pain Control Systems 62

CHAPTER 3
PHYSIOLOGICAL GUIDE MARKS
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 64

3.1. INTRODUCTION 64
3.2. PERIPHERICAL LEVEL 65
3.2.1. Noxious Stimuli 66
3.2.2. Mast Cell Role in Algesic Process 71
3.3. SPECIALISED STRUCTURES TRANSMISSION LEVEL 75
3.3.1. Modulation of Pain Transmission to Spinal Dorsal Horn Level 75
3.3.2. „Gate Control" Theory 76
3.3.3. Neurotransmitters and Neuromodulators Role in Pain Transmission to Spinal Dorsal Horn Level 77
3.3.3.a. Excitatory Peptides Mediation 79
3.3.3.b. Excitatory Amino Acids Mediation 80
3.3.3.c. Non-proteic Mediators (with Dr. Biol. Dunărea G. Ionescu) 82
3.3.3.d. Pain Modulators at the Spinal Level 84
3.3.3.e. Potential Neuromodulators 85
3.3.4. Hyperalgesia and the Wind-up Phenomenon (with Dr. Irina M. Jaba) 85
3.4. THE PAINS INTEGRATION AND ORGANIZATION STAGE (with Dr. Victor Cojocaru) 96
3.5 SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ROLE IN NOCICEPTIVE PROCESSES 128
3.5.1. Alpha 2 Adrenergic Receptors (with dr. Irina M. Jaba) 128
3.5.2. Neuropathic Pain: Neuronal Neuroplasticity Bearings 133
3.5.3. Sympathetic Neuronal Activity Changes at Central Level 135
3.5.4. Central Pain 135
3.5.5. Neuronal Plasticity Neurochemistry 135
3.6. VISCERAL PAIN – CHARACTERISTICS (with Dr. Liliana Tarţău) 138

CHAPTER 4
INFLAMATION PAIN – A PHARMACOLOGICAL APPROACH
(Prof. Dr. Mircea Pavelescu) 162
4.1. INTRODUCTION 162
4.2. INFLAMMATORY PROCESS 162
4.3. HYPERALGESIA – A FUNDAMENTAL PHENOMENON IN PAIN 163
4.4. NEUROBIOLOGICAL ASPECTS IN INFLAMMATION 164
4.5. PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS AND THEIR ROLE IN PAIN SENSATION ALTERATIONS 165
4.6. PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS DIRECT ACTION ON NOCICEPTORS 167
4.6.1. Pro-inflammatory Mediators Direct Action on Primary Afferent Nociceptors 168
4.6.1.1. Bradikinine 168
4.6.1.2. Serotonine (5HT) 168
4.6.1.3. Excitatory Amino Acids 168
4.6.1.4. Protons 169

Scanned with OKEN Scanner

4.6.2. Pro-inflammatory Mediators which are Sensitizing Directly the Primary Afferent Nociceptors 169
4.6.2.1. Prostaglandines 169
4.6.2.2. 8(R),15(S) Dihydroxyarachidonic Acid 171
4.6.2.3. Serotonine (5HT) 171
4.6.2.4. Noradrenaline 172
4.6.2.5. Adenozine 172
4.6.2.6. ATP (Adenosine 5'-Triphosphate) 172
4.6.2.7. Nitric Oxide (NO) 172
4.6.2.8. Nervous Growth Factor (NGF) 173
4.7. PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS INDIRECT ACTION ON NOCIEPTORS 173
4.7.1. Simpathetic Neurone Dependent Hyperalgesia 173
4.7.1.1. Bradikinine 173
4.7.1.2. Noradrenaline 174
4.7.1.3. Nervous Growth Factor (NGF) 175
4.7.2. Leukocyte Dependent Hyperalgesia 176
4.7.2.1. Neutrophiles 176
4.7.2.1.1. Leucotriene B 176
4.7.2.1.2. Substance P [4] 177
4.7.2.2. Mast Cells 177
4.7.2.2.1. Nervous Growth Factor (NGF) 178
4.7.2.2.2. Adenozine 178
4.7.2.3. Macrophages 178
4.8. OTHER POSSIBLE TYPES OF HYPERALGESIA 178
4.9. INTERACTIONS BETWEEN PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS 178
4.10. SECOND MESSENGERS INTRACELLULAR MECHANISMS OF NOCICEPTORS SENZITIZATION 179
4.10.1. Cyclic Adenosinetriphosphate (cAMP) 179
4.10.2. Nitric Oxide (NO) 180
4.10.3. Proteinkinase C (PCK) 181
4.11. MOLECULARLY TARGETS FOR SENSITIZATION THROUGH SECOND MESSENGERS 181
4.11.1. Sodium Channel Tetrodotoxine Resistant 182
4.11.2. Potasium Channel 182
4.11.2.1. Potasium Channels Voltage Activated 182
4.11.2.2. Potassium Channels Calcium Activated 182
4.11.3. Calcium Channels 182
4.11.4. Non-selective Cationic Channel Activated by Depolarization 183
4.11.5. Channels Activated by Heat Stimuli 183
4.11.6. Channels Activated by Mechanic Stimuli 183
4.12. POSSIBLE TYPES OF PHARMACO-THERAPY IN INFLAMMATORY PAIN 184
4.12.1. Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs 184
4.12.2. Glucocorticosteroids 185
4.12.3. Sympatheticolytics 185
4.12.4. Pro-inflammatory Mediators Antagonists 185
4.12.5. Opioid Peripheral Analgesia 186
4.12.6. Inflammation Modulation on Central Nervous System 186
4.12.7. Immune Modulation 187

4.12.8. Other Possibilities 187
4.13. CONCLUSIONS 188

CHAPTER 5
CHRONOBIOLOGY AND CHRONOTHERAPY OF PAIN (Dr. Dana Baran) 191
5.1. BIORHYTHMS: DEFINITIONS 191
5.2. NEUROHUMORAL BASIS OF NOCICEPTIVE BIORHYTHMS 192
5.3. CHRONOPHARMACOLOGY OF ANTINOCICEPTIVE MEDICATION. NOCICEPTION CHRONOTHERAPY 195
5.3.1. Chronopharmacokinetics 198
5.3.2. Chronoesthesia (Chronopharmacodynamics) 202
5.3.3. Chronoergia 203
5.3.4. Antinociceptives Chronotoxicology 204
5.4. OPIOID AND NON-OPIOID ANALGETICS WITH CHRONOBIOLOGICAL RELEVANCE 213
5.5. CONCLUSIONS 217

CHAPTER 6
MICROELEMENTS INVOLVEMENT IN ALGESIA
(Prof. Dr. Magda Bădescu, Lecturer Dr. Manuela Ciocoiu, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 222
6.1. MAGNESIUM 224
6.2. ZINC 226
6.3. COPPER 228
6.4. MANGANESE 229
6.5. COBALT 229
6.6. RUBIDIUM 230
6.7. MOLYBDENUM 230
6.8. SELENIUM 231

CHAPTER 7
GENETIC BEARINGS IN ALGESIOLOGY
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Dr. Biol. Dunărea G. Ionescu) 235
7.1. METHODOLOGICAL ASPECTS 236
7.2. APPLICATIONS IN ALGESIOLOGY 236
7.2.1. Neurotrophines Receptors 237
7.2.2. Nociception Peripherical Mediators 237
7.2.3. Endogenous Opioids-Opioid Receptors 238
7.2.4. Non-Opiate Receptors Involved in Pain Modulation 238
7.2.5. Signal Intracellular Transductor Molecules 239
7.2.6. DREAM – The Pain Gene 240
7.3. FINAL REMARKS 240

CHAPTER 8
PAIN EVALUATION ON THE LABORATORY ANIMAL
(Dr. Biol. Dunărea G. Ionescu, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Dr. Victor Diaconescu) 243
8.1. GENERAL CONSIDERATIONS 243
8.1.1. Ethical Guidelines for Investigations of Experimental Pain in Conscious Animals 244
8.2. PRECLINICAL PAIN EVALUATION 245
8.2.1. *In Vitro* Algesiological Tests 245

Scanned with OKEN Scanner

8.2.1.1. Tests for the Receptor Level 245
8.2.1.1.1. ^{3}H-Substance P Receptor Binding 245
8.2.1.1.2. ^{3}H-Dihydromorphine Binding to μ Opiate Receptors in Rat Brain 246
8.2.1.1.3. ^{3}H-Bremazocxine Binding to k Opiate Receptors in Guinea Pigs Cerebellum 247
8.2.1.1.4. ^{3}H-Bradikinin Receptor Binding 248
8.2.1.1.5. ^{3}H-Naloxone Binding Assay 249
8.2.1.2. Enzymes Tests 251
8.2.1.2.1. Enkephalinase Inhibition in the Kidney of Rats 251
8.2.1.2.2. Evaluation of Cyclooxigenase 1 and 2 Inhibition 252
8.2.2. *In Vivo* Algesiological Tests 253
8.2.2.1. Experimental Evaluation of Peripheral Mechanisms 253
8.2.2.1.1. General Considerations 253
8.2.2.1.2. Writhing Test 253
8.2.2.1.3. Antagonism Against Local Effects of Bradykinin 254
8.2.2.1.4. Pain Evaluation in Inflamed Tissue (Randal-Sellito Test) 255
8.2.2.1.5. The Peripheral and Spinal Effect of Anti-inflammatory Analgesic Drugs in Experimental Arthritis 256
8.2.2.1.5.1. Experimental Arthritis Induced by Freund Adjuvant 256
8.2.2.1.5.2. Collagen Type II Induced Arthritis in Rats 257
8.2.2.1.5.3. Effect of Analgesics on Cat Spinal Neurons 258
8.2.2.1.6. Visceral Pain Evaluation 260
8.2.2.1.6.1. Visceral Mechanical Pain in Rat 260
8.2.2.1.7. Experimental Models of Neuropath Pain 261
8.2.2.2. Experimental Evaluation of Central Mechanisms in Algesia and Analgesia 262
8.2.2.2.1. General Considerations 262
8.2.2.2.2. Mechanoalgesic Tests 263
8.2.2.2.2.1. Tail Flick Test 263
8.2.2.2.2.2. Analgesimether Test 263
8.2.2.2.3. Radiant Heat Tests 264
8.2.2.2.3.1. Tail Flick Test 264
8.2.2.2.3.2. Hot Plate Test 265
8.2.2.2.3.3. Immersion Test 265
8.2.2.2.4. Electrophysiological Test 266
8.2.2.2.4.1. Electrical Stimulation Test 266
8.2.2.2.4.2. Grid Shock Test 266
8.2.2.2.4.3. Tooth Pulp Rabbit Stimulation 267
8.2.2.2.4.4. Monkey Shock Titration Test 268
8.2.2.2.5. Chemical Tests 269
8.2.2.2.5.1. Formalin Tests 269
8.2.2.2.5.2. Spinal Cord Lesion 269
8.2.3. Complementary Tests for the Understanding of the Algesia Mechanisms 269
8.2.3.1. Behavioral Tests 270
8.2.3.1.1. The Influence on the Normal Behavior 270
8.2.3.1.2. The Evaluation of the Mouse Exploratory Capabilities 271
8.2.3.1.3. The Influence on the Changed Behavior 271
8.2.3.2. Physiological Data Influenced by Pain 272
8.2.3.2.1. The Evaluation of Respiratory Depression of the Rabbit 272
8.2.3.2.2. Hypothermia 272
Scanned with OKEN Scanner

8.2.4. The Evaluation of Tolerances and Addiction 273
8.2.4.1. Tests for Tolerance Evaluation 273
8.2.4.2. Tests for Addiction Evaluation 273
8.2.4.2.1. Test for Rat Addiction Evaluation 274
8.2.4.2.2. Test for Monkey Addiction Evaluation 274
8.2.4.2.3. The Evaluation Test for Rat Risk of Addiction 274
8.2.5. Euthanasia for Laboratory Animals 275

CHAPTER 9
PAIN EVALUATION IN MAN
(Dr. Victor Diaconescu, Biol. Dr. Dunărea G. Ionescu, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 283

9.1. PAIN EVALUATION IN HEALTHY VOLUNTEERS 283
9.1.1. General Considerations 283
9.1.1.1. Cutaneous Pain 285
9.1.1.1.1. Assessment of Pain Threshold and Tolerance 287
9.1.1.2. Evaluation of Cutaneous Pain 289
9.1.1.2.1. Assessment of the Suprathreshold Pain 291
9.1.1.2.1.1. Scales for the Assessment of the Suprathreshold Pain 292
9.1.1.2.1.2. Nonverbal Assessment 295
9.1.1.2.1.3. Psychophysical Assessment 298
9.1.1.2.1.4. Autonomic Reactions 298
9.1.1.2.2. Induction and Assessment of Cutaneous Pain Summation 299
9.1.1.2.2.1. Spatial Summation 299
9.1.1.2.2.2. Temporal Summation 300
9.1.1.2.3. Analgesic Efficiency Evaluation 300
9.1.1.2.3.1. The Experimental Antinociception Relevance 302
9.1.1.3. The Evaluation of Pain Mechanism and Control 302
9.1.1.3.1. The Peripheral Mechanism 302
9.1.1.3.2. The Reflex Aspect of Pain 303
9.1.1.3.3. The Neuronal Mechanisms of Neuropathic Syndromes 303
9.1.1.3.4. Central Pathways and Modulation 305
9.1.1.3.5. Central Effects on Experimental Pain 306
9.1.1.3.6. Nonpharmacological Treatment Mechanism 306
9.1.1.4. Interferences on Pain Sensibility 307
9.1.2. Muscle Pain 308
9.1.2.1. Induction of Muscle Pain 309
9.1.2.2. Assessment of Muscle Pain 310
9.1.2.3. Induction and Assessment of Muscle Pain Summation 311
9.1.3. Visceral Pain 311
9.1.3.1. Induction of Visceral Pain 311
9.1.3.2. Assessment of Visceral Pain 312
9.1.3.3. Induction and Assessment of Visceral Pain Summation 313
9.1.4. The Accompany Experimental Pain in Clinical Evaluation 313
9.1.4.1. The Experimental Pain Modulation of Perception 313
9.1.4.2. The Steps of an Ideal Assessment 314
9.1.4.3. Pain Ideal Evaluation-Main Features 314
9.2. THE ASSESSMENT OF HUMANS IN PAIN 316
9.2.1. Pain Dimensions 317
9.2.1.1. Verbs Used in Pain Description 318
9.2.2. Assessment Scales 318

9.2.2.1. McGill Pain Questionnaire 320
9.2.2.1.1. Short Form of McGill Pain Questionnaire 323
9.2.2.2. Differential Descriptive Scales (DDS) 326
9.2.3. Behavioral Evaluation 327
9.2.4. Autonomic Reactions Assessment 328
9.2.5. Pain and Memory 329
9.2.6. Assessment and Re-evaluation of Acute Postoperative Pain 330
9.2.7. Assessment of Cancer Pain 331
9.2.8. Pain in HIV-Positive Patients 332
9.2.9. Pain in Herpes-Zoster 332
9.3. PEDIATRIC PAIN ASSESSMENT 333
9.3.1. The WHO Evaluation 334
9.3.1.1. Disagreements in Pain Assessment 334
9.3.2. Psychophysical Measurements 335
9.3.3. Managing Pain Measurements 335
9.3.3.1. Self-Rating Pain Evaluation 335
9.3.3.1.1. Direct Asking 336
9.3.3.1.2. Using Descriptive Words of Pain 336
9.3.3.1.3. Self-Rating Scales of Pain Intensity 337
9.3.3.1.3.1. Analogous Visual Pain (VAS) 337
9.3.3.1.3.2. Numerical Grading Scales 337
9.3.3.1.3.3. Category Grading Scales 337
9.3.3.1.4. Nonverbal Methods 339
9.3.3.1.4.1. Behavioral Measurements 339
9.3.3.1.4.2. Biological Measurements 341
9.3.4. Pain Induced Incapacity 342
9.3.4.1. Pain Induced Disability 343
9.3.5. Cancer Pain in Children 343
9.4. PAIN IN NURSING HOMES AGED RESIDENTS 344

CHAPTER 10
ANALGESICS
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 365
10.1. OPIOID ANALGESICS 365
10.1.1. Endogeneous Opioid System (EO) 365
10.1.1.1. Introduction 365
10.1.1.2. Identification and Structure 366
10.1.1.3. Localizing 366
10.1.1.3.1. EO Localizing in CNS 366
10.1.1.4. EO Metabolism 367
10.1.1.5. Opioid Receptors 368
10.1.1.5.1. Opioid Receptors Classified List (with Dr. Irina M. Jaba) 369
10.1.1.5.2. The „Orphan" Receptor ORL (with Dr. Liliana Tarţău) 371
10.1.1.5.3. Action Mechanisms 373
10.1.1.6. EO Physiological and Physiopathological Bearings 374
10.1.1.6.1. Analgesia 374
10.1.1.6.2. Food Ingestion 375
10.1.1.6.3. Liquid Ingestion 375
10.1.1.6.4. Stress 375
10.1.1.6.5. Mental and Emotional Behavior 376
10.1.1.6.6. Tolerance and Dependence 376
10.1.1.6.7. Learning and Memory 376

10.1.1.6.8. Effects upon Cardiovascular System 377
10.1.1.6.9. Effects upon Breathing and Thermal Regulation 377
10.1.1.6.10. Gastrointestinal and Renal Effects 377
10.1.1.6.11. Immunological Effects 377
10.1.1.7. Enkephalinase Inhibitors 381
10.1.1.7.1. Peptidase Inhibitors and Chronic Pain 382
10.1.1.7.2. Pain Neuromodulation by Enkephaline 383
10.1.1.8. Antiopioid Modulators. Opioid Tolerance Relationships 384
10.1.2. Exogenous Opioids 385
10.1.2.1. Opioid Analgesics. Classification 385
10.1.2.2. Opioids Pharmacokinetics 385
10.1.2.2.1. Absorption 385
10.1.2.2.2. Distribution 388
10.1.2.2.3. Metabolization 389
10.1.2.2.4. Excretion 390
10.1.2.2.5. Pharmacokinetic. Characteristics 390
10.1.2.3. Principles of the Opioid Analgesics in Pain Treatment 391
10.1.2.4. Opioid Dependence and Tolerance – Pharmacological Meanings (with Dr. Irina M. Jaba) 392
10.1.2.5. Opioid Analgesic Forms 398
10.1.2.6. Indications 420
10.1.2.6.1. Full Agonists 420
10.1.2.6.2. Agonists – Antagonists (Partial Agonists) 422
10.1.2.6.3. Pure Antagonists 423
10.1.2.7. Opioid Analgesics – Table 425
10.1.2.8. Glossary 426
10.2. NON OPIOID ANALGESICS 440
10.2.1. Classification: Critical Evaluation 440
10.2.1.1. Chemical Structure Non Opioid Analgresics Classification 440
10.2.2. Non Opioid Analgesics Pharmacokinetics 442
10.2.3. The Canabinoid System – Algesiological Implications (with Biol. Dr. Dunărea G. Ionescu, Dr. Irina M. Jaba) 444
10.2.4. NO-Donors – A New Direction in Algesiology (with Dr. Irina M. Jaba) 457
10.2.5. Ketamine as Analgesic – Clinical and Pharmacodinamic Involvement's (with Biol. Dr. Dunărea G. Ionescu) 459
10.2.6. Non Opioid Analgesics Drugs 462
10.2.7. Short Time Mortality after Non Opioid Analgesics Exposure 475
10.2.8. Non-Opioid Analgesics 475

CHAPTER 11
COANALGESICS AND PARAANALGESICS
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Biol. Dr. Dunărea G. Ionescu, Dr. Liliana Tarţău) 479

11.1. GENERAL CONSIDERATIONS. CONCEPTS DEFINING. CLASSIFICATIONS 479
11.2. COANALGESICS – GENERAL PRESENTATION 480
11.2.1. Tricyclic Antidepressants 480
11.2.2. Neuroleptics 485
11.2.3. Anticonvulsivants 487
11.2.4. Hypotensives and Spasmolytics 490
11.3. PARANALGESICS – GENERAL PRESENTATION 494

CHAPTER 12
LOCAL ANESTHETICS

(Dr. Cireşica Diaconescu, Dr. Victor Diaconescu, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 499
12.1. LOCAL ANESTHETICS 499
12.1.1. Chemical Structure 500
12.1.2. Local Anesthetics – Electrophysiological Effects 501
12.1.2.1. Differential Block 502
12.1.3. Pharmacokinetics 503
12.1.3.1. Local Disposition 503
12.1.3.2. Diffusion 504
12.1.3.3. Nerve Block's Kinetic 504
12.1.3.4. Systemic Absorption 505
12.1.3.5. Distribution and Elimination 505
12.1.3.6. Protein Binding 506
12.1.3.7. Clearance 506
12.1.3.8. Effects of the Local Anesthetic and Local Block 506
12.1.3.8.1. Patophysiological Factors 506
12.1.3.8.2. Actions and Interactions 507
12.1.3.9. Local Anesthetics Combination 507
12.1.4. Toxicity 508
12.1.4.1. Allergic Reactions 508
12.1.4.2. Neuronal Toxicity 508
12.1.4.3. Systemic Toxicity 508
12.1.4.4. Central Nervous System Toxicity 508
12.1.4.5. Cardiovascular Toxicity 508
12.1.4.6. Side Effects on Blood Cells 509
12.1.4.7. Treatment of the Systemic Toxicity 510
12.1.4.8. Methemoglobulinemia 510
12.1.5. Immune Interferences 511
12.1.6. Combinations and Adjutants 511
12.1.7. Main Types of Local Anesthetics 512
12.2. PERIFERICAL NERVE BLOCKS 512
12.2.1. Nervous Specificity Involved in Blocks 522
12.2.2. Local Anesthetic – Choosing and Dosage 522
12.2.3. Nerve Localization 525
12.2.4. Types of Blocks 526

CHAPTER 13
STRESS INDUCED ANALGESIA

(Acad. Ioan Haulică, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Biol. Dr. Dunărea G. Ionescu) 544
13.1. GENERAL DATA 544
13.2. EXPERIMENTAL DATA REGARDING STRESS INDUCED ANALGESIA 545
13.2.1. The Role of Endogen Opioid Peptides 546
13.2.2. The Role of Non-Opioid Componente 547

CHAPTER 14
PAIN IN CHILDREN

(Prof. Dr. Stela Goţia, Dr. Georgiana Russu) 552
14.1. PAIN IN CHILDREN – GENERALITIES 552
14.1.1. Introduction 552
14.1.2. Pain in Children-Ontogenesis and Neurophysiology 552

14.1.3. Pain in Children – Pathophysiological Items 554
14.1.4. Pathophysiological and Evolutive Types of Pain in Children 554
14.1.5. Factors Influencing Pain's Perception 556
14.1.6. Examination of Child with Pain Symptoms 558
14.1.7. Pain Evaluation on Age Criteria 559
14.2. MAIN TYPES OF PAIN IN CHILDREN PATHOLOGY 570
14.2.1. Cephalea 570
14.2.2. Thoracic Pain 576
14.2.3. Abdominal Pain 579
14.2.3.1. Recurrent Abdominal Pain 580
14.2.3.2. Acute Abdominal Pain 582
14.2.4. Back Pain 584
14.2.5. Inferior Limb Pain 586
14.2.6. Oncological Pain 588
14.3. TREATMENT OF THE PAIN 590
14.3.1. Pharmacological Treatment 590
14.3.2. Non-pharmacological Treatment 593

CHAPTER 15
PAIN IN ELDERLY
(Prof. Dr. Jan Hurjui, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Dr. Gabriela Ţiţu) 598
15.1. GENERALITIES 598
15.2. PAIN'S DEFINITION 598
15.3. PARTICULARITIES OF ELDERLY ORGANISM INTERFERING WITH PAIN 599
15.4. CHANGES INDUCED BY ACUTE AND CHRONIC PAIN IN ELDERLY ORGANISM 600
15.5. PAIN AND DEPRESSION IN ELDERLY 601
15.6. PAIN IN ELDERLY WITH COGNITIVE DYSFUNCTIONS (DEMENTIA) 602
15.7. OBSTACLES IN ELDERLY PAIN TREATMENT AND ASSISTANCE 603
15.7.1. Pycho-Social Obstacles in Elderly Pain Treatment 603
15.7.2. Obstacles in Elderly Pain Treatment 603
15.8. PAIN EVALUATION IN ELDERLY 603
15.9. CLASSIFICATION OF PAIN 603
15.9.1. Acute Pain 606
15.9.2. Chronic Pain 606
15.10. PRINCIPLES OF PAIN THERAPY IN ELDERLY 606
15.10.1. Therapy with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) 607
15.10.2. Opiod Analgesics 608
15.10.3. Adjuvant Analgesics 608
15.10.4. Non-Pharmacological Analgesic Procedures 609
15.10.5. Anesthetic Techniques 609
15.10.6. Psychological Techniques 615
15.10.7. Surgical Techniques 615
15.11. COMMON PAIN SYNDROMES IN ELDERLY 615
15.11.1. Cancer Pain 616
15.11.2. Pain of Osteoarthritis 616
15.11.3. Myofascial Pain 617
15.11.4. Naturopathic Pain Syndomes 618
15.11.5. Psychogenetic Pain 618
.... 618

Scanned with OKEN Scanner

CHAPTER 16

ANGINA PECTORIS-A PECULIAR FORM OF CARDIAC PAIN

(Prof. Dr. George I.M. Georgescu, Prof. Dr. Cătălina Arsenescu) 620
16.1. GENERAL ASPECTS 620
16.1.1. Major Determinants of Cardiac Oxygen Consumption 620
16.1.2. Cause and Mechanisms of Myocardial Ischemia 621
16.1.3. Effects of Myocardial Ischemia 622
16.2. DIAGNOSTIC AND CLINICAL PICTURE OF ANGINA PECTORIS 622
16.2.1. Anamnesis 622
16.2.2. Which is not an Angina Pectoris? 624
16.2.3. Physical Examination in Angina Pectoris (in and between Crisis) 624
16.2.4. Severity Evaluation of the Stable Angina Pectoris 624
16.3. PARACLINICAL PROBES IN ANGINA PECTORIS PATIENTS 625
16.3.1. Biochemical and Hematological Exams 625
16.3.2. Rest State Electrocardiogram 625
16.3.2.1. Electrocardiography Signs of Myocardial Ischemia 625
16.3.2.2. Rest State Electrocardiogram
in and Between the Angina Crises 626
16.3.2.3. Effort Electrocardiogram 626
16.3.2.4. Holter Surveillance 629
16.3.3. Echocardiography 630
16.3.4. Myocardial Scintigraphy 630
16.3.5. Coronarography 631
16.4. THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS 631
16.4.1. Anti-Angina Medication 631
16.4.1.1. Nitrates 632
16.4.1.2. Adrenergic Beta blockers 632
16.4.1.3. Calcium Channel Blockers 634
16.4.1.4. Molsidomin 634
16.4.2. Additional Medication 635
16.4.2.1. Digitals 635
16.4.2.2. Dipiridamole 635
16.4.2.3. Acetylsalicylic Acid 635
16.4.2.4. Carbocromene 635
16.4.2.5. Anti-Coagulant Medication (Heparin, Acenocumarol) 635
16.4.2.6. Trimetazidine 636
16.4.3. Myocardial Revascularization Therapy 636
16.5. THE TREATMENT OF STABLE ANGINA PECTORIS 637
16.5.1. Risk Factors Correction 637
16.5.2. Treatment of the Crises of Angina Pectoris 640
16.5.3. Between Crises Treatment 640
16.6. THE TREATMENT OF NON-STABLE ANGINA PECTORIS 641
16.7. PRINZMETAL ANGINA 642
16.8. ACUTE CORONARIAN SYNDROME –
A CONCEPTUAL AND THERAPY PROGRESS 644
16.8.1. Definition, Classification, Pathogenesis 644
16.8.2. Stratified Risks and Therapy Options 644
16.8.3. Heparines with Low Molecular Weight 645
16.8.4. Anti-Platetes Medication 645

Scanned with OKEN Scanner

CHAPTER 17
ACUTE PAIN IN GASTROENTEROLOGY
(Associate Prof. Dr. Ştefan Georgescu, Prof. Dr. Cristina Cijevschi Prelipcean, Dr. Cătălina Mihai) 650

17.1. CLASSIFICATIONS 650
17.2. CLINICAL EVALUATION 652
17.3. PARA CLINIC PROBING 653
17.4. PERFORATED GASTRO-DUODENAL ULCERS AND POST SURGICAL RECURRENT ULCERS 653
17.5. ACUTE CHOLECYSTITIS 655
17.6. ACUTE ANGIOCHOLITIS 656
17.7. ACUTE APPENDICITIS 657
17.8. ACUTE SIGMOIDIAN DIVERTICULITIS 658
17.9. INTESTINAL OCCLUSIONS 659
17.10. ACUTE PANCREATITIS 660
17.11. ACUTE INTESTINAL ISCHEMIA SYNDROME 663

CHAPTER 18
PAIN IN URINARY AND GENITAL TRACT DISORDERS
(Lecturer Dr. Grigore A. Dogaru, Associate Prof. Dr. Maria T. Dogaru) 667

18.1. PAIN EVALUATION 667
18.1.1. Anamnesis 668
18.1.1.1. Onset of Pain 668
18.1.1.2. Pain Localization 668
18.1.1.3. Type of Pain 669
18.1.1.4. Afferent Phenomena 669
18.1.2. Physical Examination 670
18.1.2.1. General Physical Examination 670
18.1.2.2. Systems Examination 670
18.1.2.3. Reno-Urinary System Examinations 671
18.1.2.4. Male Genitalia Examination 673
18.1.2.5. Male Rectal Examination 674
18.1.2.6. Female Genitalia Examination 674
18.1.3. Paraclinical Examinations 675
18.1.3.1. Hemoleucogram 675
18.1.3.2. Urine Examinations 675
18.1.3.3. Vaginal And Cervical Secretion Examination 676
18.1.3.4. Pregnancy Test 676
18.1.3.5. Imagistic Explorations 676
18.1.3.6. Puncture of Douglas Sack (Culdocentesis) 677
18.1.3.7. Laparascopy 677
18.2. CLINICAL ASPECTS 677
18.2.1. Reno-Urinary Pain 677
18.2.1.1. Reno Urethral Pain 678
18.2.1.1.1. Nephritic Colic 678
18.2.1.1.2. Non-Colic Renal Pain 684
18.2.1.1.3. Differential Diagnosis in Renal-Ureteral Pain 685
18.2.1.2. Vesical Hypogastric Pain 687
18.2.1.2.1. Causes 687
18.2.1.2.2. Characteristics 687

18.2.1.3. Urethral Pain 688
18.2.1.3.1. Causes 688
18.2.1.3.2. Afferent Phenomena 688
18.2.2. Funiculo-Scrotal Pain 688
18.2.2.1. Causes 689
18.2.2.2. Characteristics 689
18.2.2.3. Differential Diagnosis 689
18.2.3. Penian Pain 690
18.2.4. Perineal Pelvic Pain 690
18.2.4.1. Causes 690
18.2.4.2. Differential Diagnosis 691
18.2.4.3. Prostatic Pain 691
18.2.4.4. Pelvic Pain in Gynecological Practice 691
18.2.4.4.1. Neurophysiology 691
18.2.4.4.2. Pelvic Pain Etiology 693
18.2.4.4.3. Pelvic Pain Clinical Characteristics 694
18.2.4.4.4. Acute Pelvic Pain 698
18.2.4.4.5. Chronic Pelvic Pain 700
18.2.4.4.6. Menstrual Pain 701
18.2.4.4.7. Pain Related to Sexual Intercourse 704
18.2.4.4.8. Acyclic Pelvic Pain 705
18.3. PAIN THERAPY IN URINARY GENITAL TRACT DISORDERS 706
18.3.1. Pain Relief 706
18.3.1.1. Antialgic and/or Anti-inflammatory Treatment 707
18.3.1.2 Antispastic Treatment 710
18.3.1.3. Psychotherapy And Psychotropic Medication 710
18.3.1.4. Rest And Physical Methods Of Pain Control 710
18.3.1.5. Other Therapeutical Methods 711
18.3.1.6. Specific Therapeutical Measures 711
18.3.1.6.1. Renal Colic Treatment 711
18.3.1.6.2. Cyclic Pelvic Pain Treatment 714
18.3.2. Etiologic Measures 715
18.3.2.1. Reno-Urinary Lithiasis 715
18.3.2.2. Other Etiological Measures in Urinary And Genital Pain Treatment 716
18.3.2.3. Endometriosis 716
18.3.2.4. Treatment in Cyclic Pelvic Pain of Organic Origin 718
18.3.2.5. Treatment in Acyclic Pelvic Pain of Organic Origin 719

CHAPTER 19
PAIN IN OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
(Dr. Dumitru Gafiţanu, Prof. Dr. Florentina Pricop) 724

19.1. PAIN IN OBSTETRICS 724
19.1.1. Pain Determinative Factors 724
19.1.2. Pain Propagation Physiology 726
19.1.3. Systemic Changes Associated with Obstetrical Pain 727
19.1.3.1. Cardiovascular Changes 727
19.1.3.2. Respiratory Changes 728
19.1.3.3. Gastrointestinal Changes 728
19.1.3.4. Urinary Changes 728
Scanned with OKEN Scanner

19.1.3.5. Neuroendocrine Changes 728
19.1.3.6. Neuropsychic Changes 729
19.1.3.7. Metabolic Changes 729
19.1.3.8. Fetal Changes 729
19.1.4. Possibilities and Limits of Analgesia in Obstetrics 730
19.1.4.1. Psycho prophylactic Methods 730
19.1.4.2. Pharmacological Methods 731
19.1.4.2.1. Local Analgesia 732
19.1.4.2.2. Regional Analgesia/Anesthesia 733
19.1.4.2.3. Inhaling Analgesia 735
19.1.4.2.4. Other Possibilities of Analgesic Approach 735
19.1.4.3. Possibilities of Analgesic Approach 735
19.1.4.4. Fetal Pain – Interpretative Theories 736
19.2. PAIN IN GYNECOLOGY 737
19.2.1. Generalities 737
19.2.2. Frequency 737
19.2.3. Psychopathology 737
19.2.4. Classification 737
19.2.5. Cyclic Gynecological Pain 738
19.2.5.1. Dysmenorrhoea 738
19.2.5.2. Secondary Organic Dysmenorrhoea 739
19.2.5.3. Intermenstrual Syndrome 739
19.2.5.4. Endometriosis 740
19.2.6. Chronic Pelvic Genital Pain 741
19.2.6.1. Generalities 741
19.2.6.2. Pelvic Congestion 742
19.2.6.3. Dyspareunia 742
19.2.6.4. Genital Cancer Pain 742
19.3. RISK ANALGESICS IN PREGNANCY
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Dr. Liliana Tarţău) 744

CHAPTER 20
PAIN IN RHEUMATOLOGY
(Prof.Dr. Rodica Chiriac) 748
20.1. RHEUMATIC PAIN CHARACTERISTICS 749
20.1.1. Rheumatic Pain Evaluation 749
20.1.1.1. Rhythm of Pain 750
20.1.1.2. Types of Pain 750
20.1.1.3. Localization of Pain 751
20.1.1.4. Propagation of Pain 752
20.1.1.5. Intensity of Pain 752
20.1.1.6. Aggravating Factors 752
20.1.2. Objective Examination 753
20.1.3. Rheumatic Pain Classification 754
20.2. PAINFUL RHEUMATISMAL SYNDROMES 754
20.2.1. Articular Painful Rheumatismal Syndromes 754
20.2.1.1. Rheumatoid Poliarthritis 755
20.2.1.2. Juvenile Chronical Arthritis 756
20.2.1.3. Seronegative Spondylarthropathies 756
20.2.1.4. Rheumatic Polimyalgia 757

Scanned with OKEN Scanner

20.2.1.5. Vasculo-Conjunctive Tissue Diseases 757
20.2.1.6. Microcrystalline Arthropaties 758
20.2.1.7. Degenerative Rheumatismal Diseases 759
20.2.2. Periarticular Origin Painful Syndromes 761
20.2.2.1. Abarticulary Painful Shoulder 762
20.2.2.1.1. Tendinites 762
20.2.2.1.2. Bursites 763
20.2.2.1.3. Rotator Helmet Tearing 763
20.2.2.2. Abarticulary Painful Elbow 764
20.2.2.3. Abarticulary Painful Arm 764
20.2.2.4. Abarticulary Painful Hip 764
20.2.2.5. Abarticulary Painful Knee 765
20.2.2.5.1. Foot-Drop Tendinitis 765
20.2.2.5.2. Baker Popliteus Cyst 765
20.2.2.6. Abarticular Painful Leg 765
20.2.3. Vertebral and Radicular Painful Origin Syndromes 765
20.2.4. Bone Origin Painful Syndrome 769
20.2.4.1. Osteoporosis 770
20.2.4.2. Osteomalacia 770
20.2.4.3. Paget's Disease 771
20.2.4.4. Algoneurodystrophy 771
20.2.4.5. Neoplasia 772
20.2.5. Muscular Painful Syndrome 773
20.2.6. Neuropathic Pain 776
20.2.6.1. Vasculites 776
20.2.6.2. Entrapment Syndrome 777
20.2.6.2.1. Carpal Duct Syndrome 777
20.2.6.2.2. Tarsal Duct Syndrome 777
20.3. THERAPEUTICAL STRATEGY IN RHEUMATIC PAIN 778
20.3.1. Pain Treatment in Rheumatic Disease 779
20.3.1.1. Analgesics 779
20.3.1.2. Local Anesthesics 780
20.3.1.3. Non-Steroid Antiinflammatory Drugs 780
20.3.1.4. Corticotherapy 782
20.3.1.5. DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) 784
20.3.1.6. Condroprotectors 784
20.3.1.7. Myoreleasers 785
20.3.1.8. Percutane Medication 785
20.3.1.9. Antidepressants, Tranquilisers 785
20.3.1.10. Opioids 785

CHAPTER 21
PAIN OF NEUROLOGICAL ORIGIN
(Prof. Dr. Cristian Popescu) 787

21.1. NERVOUS SYSTEM AND PAIN 787
21.2. PERIPHERICAL PAINFUL SYNDROME 790
21.2.1. Upper Limb Neuralgia 790
21.2.2. Thorax and Abdomen Neuralgia 791
21.2.3. Lower Limb Neuralgia 791
21.2.3.1. Crural Nerve Neuralgia 791

21.2.3.2. Obturing Nerve Neuralgia 792
21.2.3.3. Femoral-Cutanate Neuralgia 792
21.2.3.4. Paraesthetic Neuralgia 792
21.2.3.5. Plantar Neuralgia (Morton's Disease) 792
21.2.4. Peripherical Neurological Diseases Associated with Pain 792
21.3. CENTRAL PAINFUL SYNDROME 796
21.3.1. Spinal Pain 796
21.3.2. Cerebro-Spinal Nervous System Painful Syndrome 796
21.3.3. Thalamic Pain 796
21.3.4. Cortical Painful Sensitive Pathology 797
21.3.5. Ghost-Limb Syndrome 797
21.3.6. Neurological Diseases with a Central Painful Component 798
21.4. PAINFUL SYNDROMES WITH VEGETATIVE COMPONENTS 799
21.4.1. Causalgia 799
21.4.2. Algoneurodystrophyc Syndrome 800
21.4.3. Visceral Pain 801
21.4.4. Restless Feet Syndrome 801
21.4.5. Postsympathectomy Neuralgia 801
21.5. TREATMENT IN NATUROPATHIC PAIN 802

CHAPTER 22
PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY – FROM EXPERIMENT TO BEDSIDE
(Prof. Dr. Veronica Luca-Colev, Conf. Dr. Veronica Mocanu) 808
22.1. INTRODUCTION 808
22.2. DIABETIC NEUROPATHY CLASSIFICATION 809
22.3. DIABETIC HYPERALGESIA NEUROPATHOLOGY 810
22.4. DIABETIC HYPERALGESIA PATHOGENESIS 811
22.4.1. Experimental Models of Diabetic Neuropathy 811
22.4.2. Nociceptive Tests 811
22.4.2.1. Plantar Test (Hargreaves Method) 811
22.4.2.2. Foot Pressure Test (Randal-Selitto Method) 812
22.4.3. Experimental Diabetes Effects upon Nociceptive Threshold 812
22.4.3.1. Diminishing of Streptozocinic Diabetic Rats Sensitization to Morphine and (+/-) Baclophen 812
22.4.3.2. Receptor's Antagonists Inefficiety to P-Substance 813
22.4.3.3. NMDA Antagonists Efficiency in induced Streptozocine Hyperalgesia Reversibility 813
22.4.4. Morpho-Functional Alterations Pathogenesis in Painful Diabetic Neuropathy 816
22.4.5. Decreasing of Nervous Speed Conduction 816
22.4.6. Biochemical Disturbances in Diabetic Neuropathy Pathogenesis 816
22.4.6.1. Sorbitol-Myoinozitol Na^+/K^+ ATP Hypothesis in Diabetic Neuropathy 817
22.4.6.2. „Hypoxia-Ischaemia" Hypothesis in Diabetic Neuropathy 818
22.4.6.3. Non Enzimatic Glication Hypothesis in Diabetic Neuropathy 819
22.4.6.4. „Insuline/Neurotropism/Axonal Transport" Hypothesis in Diabetic Neuropathy 819
22.4.6.5. Free Oxygen Radicals Hypothesis in Diabetic Neuropathy 820
22.4.6.6. Imune Mechanisms Hypothesis in Diabetic Neuropathy 820
22.4.6.7. Genetic Predisposition Hypothesis in Diabetic Neuropathy 820

Scanned with OKEN Scanner

CHAPTER 23

PAIN IN ENDOCRINE PATHOLOGY

(Prof. Dr. Eusebie Zbranca) 823
23.1. INTRODUCTION 823
23.2. PAIN IN HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIS PATHOLOGY 825
23.2.1. Cephalalgia in Hypophiseal Tumors 825
23.2.2. Cephalalgia in Various Hypophysis Disorders 827
23.2.2.1. Empty Sella Syndrome 828
23.2.2.2. Cephalalgya in Hypophysis Apoplexy 827
23.3. PAIN IN THYROIDIAN PATHOLOGY 829
23.4. PAIN IN PARATHYROIDIAN PATHOLGY 831
23.5. PAIN IN ENDOCRINE OSTEOPOROSIS 832
23.6. PAIN IN SUPRARENAL PATHOLOGY 835
23.6.1. Addison Disease (Primary Corticosuprarenal Insufficiency) 835
23.6.2. Acute Suprarenal Hemorrhage 835
23.6.3. Adrenogenital Syndromes 835
23.6.4. Cushing Disease 836
23.6.5. Primary Hyperaldosteronism (Conn Syndrome) 836
23.7. SUPRARENAL MEDULLAR PATHOLOGY 836
23.8. PAIN IN GONADAL ENDOCRINE PATHOLOGY 836
23.8.1. Pain in Ovarian Pathology 836
23.8.1.1. Premenstrual Syndrome 836
23.8.1.2. Dysmenorrhoea 837
23.8.1.3. Ovarian Hyperstimulation Syndrome 837
23.8.1.4. Ovarian Polycyst Disease 838
23.8.1.5. Dyspareunia and Vaginism 838
23.8.2. Pain in Testicular Pathology 838
23.8.2.1. Painful Gynecomastia 838
23.8.2.2. Orchidemia 839

CHAPTER 24

CEPHALEEA AND FACIALALGIA

(Prof. Dr. Felicia Ştefanache, Lecturer Dr. D. Cuciureanu, Dr. Carmen Badiu, Dr. Diana Hodorog) 840
24.1. GENERAL DATA. CLASSIFICATION
(Prof. Dr. Felicia Ştefanache) 840
24.2. MIGRAINE
(Prof. Dr. Felicia Ştefanache, Lecturer Dr. D. Cuciureanu) 845
24.2.1. Classification. Clinical Symptoms 845
24.2.1.1. Migraine without Aura 845
24.2.1.2. Migraine with Aura 846
24.2.1.3. Ophtalmoplegic Migraine 847
24.2.1.4. Retina Migraine 848
24.2.1.5. Migraine Complications 848
24.2.1.6. Childhood Recurrent Cephalalgic Syndrome (Migraineous Equivalences) 849
24.3. NON MIGRAINEOUS CEPHALALGIA
(Prof. Dr. Felicia Ştefanache, Dr. Carmen Badiu) 858
24.3.1. Cephalalgia Associated with Vasculary Diseases 858
24.3.1.1. Acute Ischaemical Cerebro-Vasulary Diseases 858

Scanned with OKEN Scanner

24.3.1.2. Venous Thrombosis 858
24.3.1.3. Intracranial Haemorrhage 858
24.3.1.4. Subarachnoid Haemorrhage 859
24.3.1.5. Non Ruptured Vasculary Malformations 859
24.3.1.6. Horton Arthritis 859
24.3.1.7. Vertebral and Carotid Arteries Diseases 860
24.3.1.8. Carotidynia (Idyopathic) 860
24.3.1.9. Postendartherectomy Cephalalgia 860
24.3.1.10. Cephalalgia and Artherial Hypertension 860
24.3.2. Cephalalgia Associated with Non-Vasculary Intracranial Perturbations 861
24.3.2.1. Cerebral Tumors 861
24.3.2.2. Cerebral Abscesses 861
24.3.2.3. Intracranial Hypertension 862
24.3.2.4. Intracranial Hypotension 862
24.3.2.5. Tension Cephalalgia (Psychogenic Cephalalgia) 864
24.3.2.6. Cranial-Cerebral Posttraumatic Cephalalgia 864
24.3.3. Other Types of Cephalalgia Non-Associated with Structural Perturbations 865
24.3.3.1. Knife-Stabbing-Like Cephalalgia 865
24.3.3.2. Effort Cephalalgia 865
24.3.3.3. Cephalalgia Ralated to Coughing 866
24.3.3.4. Cephalalgia Related to Sexual Activity 866
24.3.3.5. Cold-Induced Cephalalgia 866
24.4. FACIAL VASCULAR ALGIA (Prof. Dr. Felicia Ştefanache) 868
24.4.1. Ethiopathogenesis 870
24.4.2. Treatment 872
24.4.3. Facial Vasculary Algia Treatment 874
24.5. CRANIAL NEURALGIA (Prof. Dr. Felicia Ştefanache, Dr. Diana Hodorog) 876
24.5.1. Nevralgia de trigemen 876
24.5.1.1. Essential Trigeminal Neuralgia 876
24.5.1.2. Secondary Trigeminal Neuralgia 882
24.5.2. Glossopharyngeal Nerve Neuralgia 883
24.5.2.1. Essential Glossopharyngeal Nerve Neuralgia 885
24.5.2.2. Secondary Glossopharyngeal Nerve Neuralgia 885

CHAPTER 25
OCULAR AND PERIOCULAR PAIN
(Prof. Dr. Dorin Chiseliţă) 887
25.1. INTRODUCTION. CAUSES OF OCULAR AND PERIOCULAR PAIN 887
25.2. PATHOPHYSIOLOGICAL AND NEUROANATOMICAL BASES OF PAIN 888
25.2.1. Pain Related to Ocular Globe and Optic Nerve Pathology 889
25.2.1.1. Corneal Disorders 889
25.2.1.2. Scleritis 891
25.2.1.3. Uveitis 891
25.2.1.4. Glaucoma 891
25.2.1.4.1. Glaucoma Acute Attack 891
25.2.1.4.2. Subacute Glaucoma 892
25.2.1.4.3. Secondary Glaucoma 892

25.2.1.5. Accommodation Asthenopy 893
25.2.1.6. Accommodation Spasm 894
25.2.1.7. Ocular Ischaemia 894
25.2.1.8. Inflammatory Optical Neuropathies 894
25.2.2. Pain Related to Orbit and Extraocular Content Pathology 895
25.2.3. Ocular and Periocular Pain in Proximity Syndrome 896
25.2.3.1. Skin 896
25.2.3.2. Vessels 897
25.2.3.3. Nerves 897
25.2.3.4. Muscles 900
25.2.3.5. Bones 900
25.2.3.6. Sinuses 900
25.2.3.7. Ear 900
25.2.3.8. Teeth 900
25.2.4. Non-Classifiable Pathological Conditions 900

CHAPTER 26
PRE-, INTRA-, AND POSTOPERATIVE PAIN TREATMENT
(Dr. Cireşica Diaconescu, Dr. Victor Diaconescu, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 903
26.1. INTRODUCTION 903
26.1.1. Respiratory System 903
26.1.2. Cardiovascular System 904
26.1.3. Digestive System 905
26.1.4. Renal System 906
26.1.5. Nervous System 906
26.1.6. Endocrine System 907
26.1.7. Immunitary System 907
26.1.8. Blood 908
26.1.9. General State 908
26.2. LIMITS IN PAIN TREATMENT 908
26.3. PREOPERATIVE PAIN CONTROL 909
26.4. INTRAOPERATIVE PAIN CONTROL 911
26.5. POSTOPERATIVE PAIN CONTROL 918

CHAPTER 27
PAIN IN DERMATOLOGICAL DISORDERS
(Lecturer Dr. Anca Zbranca) 932
27.1. INFECTIOUS DERMOHYPODERMITES 932
27.2. PAINFUL FISSURES 933
27.3. COLLAGENOSES 933
27.4. BURNS 934
27.5. ULCEROUS LESIONS 934
27.6. DERMOHYPODERMITES 936
27.7. LOWER LIMBS ARTHERIOPATHIES 937
27.8. VASCULARY ACROSYNDROME 937
27.9. LYMPHATIC AND VENOUS ROUTES OF INFLAMMATION 938
27.10. VENOMOUS STINGS 939
27.11. ANAL LOCALIZED PAIN 940
27.12. GLOSSODINY 940
27.13. ZOSTER PAIN 941

Scanned with OKEN Scanner

27.14. COMMON WARTS 941
27.15. PAINFUL ECHIMOSIS SYNDROME 942
27.16. PAIN IN DERMATO-COSMETIC TREATMENTS 942

CHAPTER 28
PAIN IN NEOPLASIC DISEASES
(Associate Prof. Dr. Romanţa I. Lupşa, Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 947
28.1. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) PRINCIPLES CONCERNING CANCER PAIN RELIEF 947
28.2. FACTORS INFLUENCING PAIN PERCEPTION. TOTAL PAIN CONCEPT 948
28.3. CAUSES OF PAIN IN CANCER 949
28.4. PAIN EVALUATION 951
28.5. ANALGESIC STRATEGIES IN CANCER 952
28.5.1. Pharmacological Approach of Cancer Pain 953
28.5.1.1. Non-Opioid Analgetics and Non Steroidal Antiinflammatory Drugs Used in the 1st Step of Analgesy to Calm Mild Pain (Vas Score 1-4) 954
28.5.1.2. Mild Opioids Used to Calm Moderate to Severe Pain – 2nd Step of Analgesy (Vas Score 5-6) 955
28.5.1.3. Strong Opioids to Calm Severe, Highly Severe and Insupportable Pain – 3rd Step of Analgesy (Vas Score 6-10) 956
28.5.1.4. Anti-Algic Adjuvant Psychotrope Medication (Psychotrope Coanalgesics) 960
28.5.1.4.1. Antidepressants 961
28.5.1.4.2. Neuroleptics 962
28.5.1.4.3. Hypnotic Sedatives 963
28.5.1.4.4. Aniconvulsants 964
28.5.1.4.5. Psychostimulants 965
28.5.1.4.6. Psychodisleptics 965
28.5.1.5. Other Medication Used in Pain Treatment 965
28.5.1.6. Treatment of Terminal Suffering Patients 967
28.5.2. A Non-Pharmacological Approach of the Pain 968

CHAPTER 29
PAIN'S PSYCHOPATHOLOGY
(Associate Prof. Roxana Chiriţă, Prof. Dr. Vasile Chiriţă) 972
29.1 INTRODUCTION 972
29.2 CLINICAL ASPECTS 973
29.2.1. Depression and Chronic Pain 974
29.2.2. Anxiety and Chronic Pain 974
29.2.3. Pain Disorder 974
29.2.4. Somatosation Disorder 976
29.2.5. Conversion Disorder 976
29.2.6. Hypocondriac Disorder 977
29.2.7. Sexual Pain Disorder-Dispareunia 977
29.2.8. Factice Disorder 977
29.2.9. Dysociative Disorder 977
29.2.10. Delirium Disorder 978
29.2.11. Personality Disorder 978
29.3. THE MANAGEMENT OF THE PAIN 978

Scanned with OKEN Scanner

CHAPTER 30

PAIN IN STOMATOLOGY

(Dr. Adam A. Maxim) 984
30.1. INTRODUCTION 984
30.2. THE INCIDENCE OF ALGOGENE DISEASES IN STOMATOLOGY 984
30.3. PSYCHO-PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE PAIN 986
30.4. RELATION PAIN-DISTRESS-FEAR-ANXIETY. PSYCHO EMOTIONAL AND PERSONALITY STRUCTURES IN STOMATOLOGY 987
30.5. PAIN'S PARTICULARITY IN PEDIATRIC STOMATOLOGY 988
30.6. PAIN'S CLASSIFICATION CRITERIA AND TYPES OF PAIN IN THE STOMATOGNATHIC SYSTEM 989
30.7. PAIN'S EVALUATION CRITERIA IN THE STOMATOGNATHIC SYSTEM 990
30.8. TYPES OF PAIN IN THE STOMATOGNATHIC SYSTEM. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ELEMENTS 991
30.8.1. Types of Somatic and Visceral Pains 991
30.8.1.1. Superficial Somatic Pain 991
30.8.1.2. Profound Somatic Pain 991
30.8.1.2.1. Dento-Pulpo-Paradontal Pain 992
A. Pain in Simple Caries (Dentinary Pain) 992
B. Pain in Dentar Dystrophia 992
C. Dentinar Hyperesthesia 993
D. Pain in Pulp Congestion 993
E. Pulp Pain 993
E.1. Pain Mechanism in Pulpopathia 993
E.2. Global Characteristics of Pulp Pain 994
E.3. Pathognomonic Characteristics of Pulp Pain in Relation to the Anatomo-Clinical Forms of Pulpopaties 994
F. Parodontal Pain 995
30.8.1.2.2. Musculo-Skeletal Pain 996
30.8.1.2.3. Particularizations 997
30.8.2. Types of Oro-Maxillo-Facial Pains 998
30.9. PAIN'S MANAGEMENT IN STOMATOLOGY 999

CAPITOLUL 31

KINETO-THERAPY IN PAIN

(Dr. Gabriela Raveica) 1004
31.1. PAIN'S DIAGNOSTIC IN KINETO-THERAPY 1004
31.2. MAIN ANTI-ALGEZIC KINETO-THERAPEUTIC TECHNIQUES 1005
31.3. DETECTING AND TREATMENT OF „TRIGGER" POINTS 1013
31.4. REFLEX MASSAGE AND PAIN 1015
31.5. FACILITATING NEURO-PROPRIOCICEPTIVE TECHNIQUES (FNP) 1016
31.6. CONCLUSIONS 1017

CHAPTER 32

THE PLACE OF ELECTROTHERAPY IN PAIN CONTROL

(Dr. Brândușa Florică) 1020
32.1. GALVANIC CURRENT 1020
32.2. LOW FREQUENCY CURRENTS 1023
32.3. HIGH FREQUENCY CURRENTS 1026
32.4. SHORT WAVES 1027
32.5. ULTRA-SOUNDS 1027

Scanned with OKEN Scanner

32.6. INFRARED PHOTO-THERAPY 1028
32.7. ULTRA-VIOLETS 1029
32.8. LASER THERAPY 1029
32.9. LOW FREQUENCY MAGNETIC FIELDS 1029

CHAPTER 33
PAIN'S PLACEBO-THERAPY
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 1031
33.1. PLACEBOANALGESIA AND PLACEBOMANIPULATION 1031
33.2. THEORIES ON PLACEBOANALGESIA 1032
33.3. MECHANISMS INVOLVED IN PLACEBOANALGESIA 1032

CHAPTER 34
PHARMACOANALGESIC STRATEGIES FOR THE THIRD MILLENIUM
(Prof. Dr. Ostin C. Mungiu) 1034

INDEX 1037

Scanned with OKEN Scanner

În colecţia **BIOS**

au apărut:

Aurel Ivan, Doina Azoicăi – *Vaccinologie*
(red.) Vasile Mihăescu – *Psihosomatică şi psihoterapie*
M. Wirsching şi V. Mihăescu – *Psihoterapia încotro ?*
Marius V. Cîrlan – *Elemente de genetică animală normală*
Ioan Bostaca – *Diabetul zaharat*
Susan McDaniel, Jeri Hepworth, William J. Doherty, Vasile Mihăescu – *Psihoterapia ca sistem*
George Popa – *Vademecum de urgenţe medicale*
Aurel Ivan, Doina Azoicăi, Raluca Grigorescu – *Epidemiologie generală şi specială*
Mihai Nechifor – *Lipoxine, hepoxiline, izoprostani – implicaţii normale, patologice şi terapeutice*
Ioan Bostaca, Eduard Dabija – *Dicţionar de medicamente în cardiologie '97*
C.D. Popescu – *Îmbătrânirea creierului şi a sistemului său arterial*
Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa – *Tehnologie farmaceutică*
Marius V. Cîrlan – *Elemente de genetică animală patologică*
Doina Azoicăi – *Ancheta epidemiologică în practica medicală*
Corneliu Aldescu – *Radiologie pentru studenţi şi medici stomatologi*
Victoria Hîrjău, Dumitru Lupuleasa, Ana Maria Dumitrescu – *Dermo-cosmetologie*
Ioan Bostaca – *Diabetul zaharat* (ediţia a III-a, revăzută şi adăugită)
Gheorghe Scripcaru, Aurora Ciucă, Vasile Astărăstoae, Călin Scripcaru – *Bioetica, ştiinţele vieţii şi drepturile omului*
(red.) Cezar Daniil – *Metode şi tehnici în röntgendiagnostic*
Lucian Miron – *Cancerul de testicul*
Florin Mitu – *Insuficienţa cardiacă ischemică*
Ioan Bostaca – *Cheile diagnosticului în clinica medicală*
(red.) Mircea Covic, Adrian Covic – *Boala polichistică renală autosomal dominantă (ADPKD)*
Ostin C. Mungiu – *Algeziologie generală*
Gheorghe Dănilă – *Vademecum medicamentorum*
Ioan Zanc, Iustin Lupu – *Sociologie medicală. Teorie şi aplicaţii*
(red.) Eusebie Zbranca – *Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*
Almoş Bela Trif, Vasile Astărăstoae – *Responsabilitatea juridică medicală în România. Premise pentru un viitor drept medical*
Evelina Moraru – *Hepatita cronică la copil*
Ioan Bostaca, Eduard Dabija – *Dicţionar de medicamente în cardiologie 2000-2001*
Mihai Pricop – *Oncologie ginecologică clinică*
(red.) Ostin C. Mungiu – *Algeziologie specială*
Dunărea G. Ionescu, Victor Diaconescu, Ostin C. Mungiu – *Evaluarea durerii – Algeziologie experimentală 2001.*
(red.) Ostin C. Mungiu – *Tratat de algeziologie*

în pregătire:

Aurel Ivan – *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*
Ioan Bostaca, Carol Marcu – *Diagnostic electrocardiografic*

In 154833

Scanned with OKEN Scanner

www.polirom.ro

Bun de tipar : august 2002. Apărut : 2002
Editura Polirom, B-dul Copou nr. 4 • P.O. Box 266, 6600, Iaşi
Tel. & Fax : (0232) 21.41.00 ; (0232) 21.41.11 ;
(0232) 21.74.40 (difuzare) ; E-mail : office@polirom.ro
B-dul I.C. Brătianu nr. 6, et. 7, ap. 33 ; O.P. 37 ; • P.O. Box 1-728, 70700, Bucureşti ;
Tel. : (021) 313.89.78, E-mail : polirom@dnt.ro

Tiparul executat la S.C. Polirom Co. S.A.
6600 Iaşi Calea Chişinăului nr. 32
Tel. : (0232) 230323 ; Fax : (0232) 230485
Scanned with OKEN Scanner

Editura POLIROM
ISBN: 973-683-976-1

Scanned with OKEN Scanner